

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

POUR

N° 692

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean SZERBOJM

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 Juin 1936, à Paris-14^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DIABETE STEROÏDE
D'ORIGINE THERAPEUTIQUE**

Président : M. AZÉRAD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : SZERBOJM

Prénom : JEAN

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

SZERBOJM (JEAN) - Contribution à l'étude du diabète stéroïde d'origine pancréatique.
— Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1964, in-8°, 127 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

SZERBOJM (JEAN) - Contribution à l'étude du diabète stéroïde d'origine pancréatique.
— Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1964, in-8°, 127 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

SZERBOJM (JEAN) - Contribution à l'étude du diabète stéroïde d'origine pancréatique.
— Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1964, in-8°, 127 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).

SZERBOJM (JEAN) - Contribution à l'étude du diabète stéroïde d'origine pancréatique.
— Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1964, in-8°, 127 p., 12 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1964, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552208_0009

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean SZERBOJM

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 Juin 1936, à Paris-14^e

Présentée et soutenue publiquement le

196

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DU DIABETE STEROÏDE
D'ORIGINE THERAPEUTIQUE**

Président : M. AZÉRAD, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHT (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

ASSESSSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^{re} CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . .	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique . . .	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail . . .	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique . . .	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale . . .	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Pathol. et therap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale . . .	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) . .	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : Beaulon ; Cochin : LEGER (L.) ; - Hôtel-Dieu : PATEL (J.) ; - Pitié : CORDIER (G.) ; - Saint-Antoine : GOSSET (J.) ; - Salpêtrière : SICARD (A.) ; - Tenon : OLIVIER (Cl.).	LORTAT-JACOB (J.-L.) ;
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades) . . .	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :	
— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca) .	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades) . . .	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . .	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) .	CASTAIGNE (P.)

médicales : *Broussais* : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - *Cochin* : BROUET (G.); - *Hôtel-Dieu* : BARIÉTY (M.); - *Lariboisière* : SÈZE (S. DE); - *Pitié* : DREYFUS (G.); - *Saint-Antoine* : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) .. DEBRAY (Ch.)
médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) .. MARIE (J.)
médicale propédeutique (Broussais) .. JUSTIN-BESANÇON (L.)
médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) .. DEROT (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) .. DAVID (M.)
neurolog. (Salpêtrière) .. GARCIN (R.)
obstétricales : *Baudelocque* : LACOMME (M.); - *Foch* (Suresnes) : MERGER (R.).
obstétricale et gynécol. (Port-Royal) .. VARANGOT (J.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu) .. RENARD (G.)
» (Cochin) .. OFFRET (G.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) .. AUBRY (M.)

— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) N...
— pneumo-ptisiologie (Laennec) .. BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) .. MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .. COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .. DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) .. ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) .. LEMAIRE (A.)
— toxicologique .. GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) .. ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique .. PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale .. DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales .. POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique .. JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) .. COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance (Trousseau) N...

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

hydrologie et climatologie GIBERTON (A.)
maladies infectieuses .. BASTIN (R.)
oto-Rhino-Laryngologie .. MADURO (R.)
pneumo-Phtisiologie .. KREIS (B.)

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).
Rhumatologie .. DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. CABROL (C.); COUINALD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).

Anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) *pr. s. ch.* MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *pr. s. ch.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

anesthésiologie : M^{me} DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOUREH (G.).

bactériologie : MM. BARBIER (P.); *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), *pr. s. ch.*; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).

biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), *pr. s. ch.*

carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

cardiologie : M. HATT (P.-Y.).

dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).

électro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), *m. conf.*; LEDOUX-LEBARD (G.).

embryologie : M. ROUX (Ch.).

Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie : MM. COUJARD (R.), *p. s. ch.*; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).

Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (M^{me} L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).

Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHTER (G.); SEBAOUN (J.).

Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBOLLETT (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).

Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophtalmologie : M^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYQUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).
Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); AL-SON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);
Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.)
Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAUREN (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.)
Physique médicale : MM.CHANTEUR (J.); COURSGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*
Pneumo-phthisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAËL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCH (D.); FLAVIGNY (H.).
Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).
Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).
Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).
Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).
Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).
Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).
Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).
Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).
Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
 Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
 Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOUËL (G.), QUIÉVREUX (E.).
 Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
 Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Avec toute ma reconnaissance et mon
affection.*

A MA FEMME

ET

A MES ENFANTS

*A qui je dédie ce travail.
En témoignage de ma tendresse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AZERAD

Professeur de Médecine Générale (Beaujon)
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait le très grand honneur d'en
accepter la présidence.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LUBETZKI

Médecin des Hôpitaux
Assistant du Professeur AZÉRAD

Qui nous a conseillé avec tant d'obligeance pour la réalisation de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

• STAGIAIRE

Première année :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BANZET (*in memoriam*)

Deuxième année :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEPARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR POILLEUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK-BRENTANO
(*in memoriam*)

Troisième année :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOZZICONACCI

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUQUIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR KOURILSKY

Quatrième année :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

• EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR NARDI

MONSIEUR LE PROFESSEUR AZERAD

MONSIEUR LE PROFESSEUR THOYER-ROZAT

MONSIEUR LE DOCTEUR J. WEILL

INTRODUCTION

La réalité d'une influence de la cortico-surrénale sur le métabolisme glucidique, connue depuis le début du xx^e siècle, a singulièrement compliqué la compréhension des mécanismes de la glyco-régulation. L'existence du diabète pancréatoprive, la découverte de l'insuline n'ont pas suffi à faire toute la lumière sur la physio-pathologie des troubles du métabolisme glucidique. Bien au contraire, l'importance des facteurs extra-pancréatiques, et en particulier l'influence de la cortico-surrénale, ont pris tout leur relief.

Depuis le début du siècle, en effet, ont été mis en évidence des troubles de la glyco-régulation dans les dysfonctionnements de la cortico-surrénale. Les effets de l'ablation de la glande ont d'abord été étudiés chez l'animal. Pour l'homme, la maladie d'Addison en est l'équivalent. Parallèlement sont observés les troubles résultant de l'hypercorticisme spontané chez l'être humain, puis ceux provoqués par l'administration d'extrait de glande chez l'animal.

L'étape ultérieure, toujours en pleine évolution, a été d'abord celle de l'isolement des différentes hormones cortico-surrénales naturelles, puis celle de leur synthèse et de la réalisation de dérivés n'existant pas à l'état physiologique. En effet, la découverte de l'extraordinaire pouvoir anti-inflammatoire de ces substances est à l'origine de la synthèse de dérivés de la cortisone toujours nouveaux, dont on a voulu accroître l'effet essentiel et limiter les effets secondaires gênants. Parmi ces derniers se rangent la possibilité de survenue de troubles de la glyco-régulation, et ce, chez des sujets dont la tolérance aux hydrates de carbone a été présumée normale.

L'ensemble de ces troubles constitue le DIABÈTE STÉROÏDE D'ORIGINE THÉRAPEUTIQUE, par analogie avec le diabète de l'hypercorticisme spontané.

Ce diabète provoqué par la corticothérapie fera l'objet de notre étude ; cette étude est bâtie sur 12 observations de diabète stéroïde suivies dans le Service de notre Maître, le Professeur E. AZERAD.

**Relations entre
cortico-surrénale et glyco-régulation
(Généralités)**

HYPOCORTICISME ET GLYCO-RÉGULATION

HYPERCORTICISME ET GLYCO-RÉGULATION

- *Rapide historique*
- *Le diabète stéroïde expérimental*
- *Le diabète stéroïde provoqué chez l'homme*
- *Le diabète stéroïde de l'hypercorticisme spontané*
 - a) *Le syndrome de Cushing*
 - b) *Le syndrome d'Achard-Thiers*

RELATIONS ENTRE CORTICO-SURRÉNALE ET DIABÈTE SUCRÉ

- *Maladie d'Addison et diabète*
- *Effets de la corticothérapie chez le diabétique*
- *La cétose*
- *L'insulino-résistance*
- *Rôle de la cortico-surrénale dans le développement du diabète sucré*
- *Corticoïdes et prédiction du diabète*

HYPOCORTICISME ET GLYCOREGULATION

Les premiers travaux expérimentaux connus sont ceux de MALLOIZEL et BIERRY qui, en 1908, mirent en évidence une hypoglycémie chez un chien surrénalectomisé. PORGES en 1910, CORI et CORI en 1927, observèrent en outre, dans les mêmes conditions d'expérience, une *diminution du glyco-gène hépatique et musculaire*.

En 1940, LONG, KATZIN et FRY [53] établissent que la glycémie de souris et de rats surrénalectomisés, recevant une quantité suffisante de sel, est normale, si ces animaux sont convenablement nourris. Par contre, à jeun, cette glycémie baisse plus rapidement que chez des animaux intacts. Ils constatent également que l'excrétion azotée urinaire est abaissée chez les animaux surrénalectomisés à jeun.

L'hypophysectomie a dans l'ensemble les mêmes effets que la surrénalectomie, ce qui s'explique en partie par l'action stimulante de l'A.C.T.H. sur la cortico-surrénale ; mais, en outre, on sait que l'anté-hypophyse a une action diabétogène propre (HOUSSAY), indépendante de celle de la cortico-surrénale. Son étude n'entre pas dans le cadre de notre travail. Nous retiendrons de l'influence de l'hypophyse sur le métabolisme hydrocarboné que l'administration d'A.C.T.H. est considérée comme ayant le même effet que celle de corticostéroïdes.

La maladie d'Addison fournit l'équivalent en pathologie humaine de l'insuffisance surrénale expérimentale. PORGES signale le premier, en 1909, des phénomènes d'hypoglycémie chez des addisoniens, comparables à ceux observés chez l'animal surrénalectomisé. L'hypoglycémie serait due pour certains (SAYERS, MARANON, FRASER) à une hypersensibilité à l'insuline. Pour VERZAR (1937), il s'agirait d'une diminution de l'absorption intestinale du glucose, conséquence d'un défaut de phosphorylation des hexoses. Plus probablement est en cause une diminution de la néoglycogénèse. En fait, l'intrication de tous ces mécanismes est vraisemblable. Quoi qu'il en soit, les troubles de la glyco-régulation dans la maladie d'Addison sont corrigés par l'administration à dose thérapeutique de gluco-corticoïdes et non de désoxycorticostérone ou d'aldostérone.

HYPERCORTICISME ET GLYCOREGULATION

Rapide historique : expérimentalement, il ne fut possible d'étudier les troubles de la glyco-régulation par hypercorticisme que lorsque purent être obtenus les premiers extraits cortico-surrénaux.

BRITTON et SILVETTE [16] furent les premiers à en étudier les effets chez l'animal intact, essentiellement le chat, le rat et le lapin. Les jeunes animaux sont particulièrement sensibles ; chez eux, le glucose sanguin, le glycogène hépatique et musculaire sont considérablement augmentés, à peine une heure après l'injection de l'extrait. Le stockage du glycogène est trois à cinq fois plus important chez les animaux traités que chez les témoins.

LONG, KATZIN et FRY [53] constatent que l'administration d'extrait cortico-surrénal à des souris et des rats normaux ou surrénalectomisés, à jeun, est suivie d'une forte augmentation du glycogène hépatique et d'une faible hyperglycémie. Le glycogène musculaire ne varie pas. Simultanément, il y a une augmentation de l'excrétion azotée urinaire, suffisamment importante pour suggérer à ces auteurs que l'augmentation du catabolisme azoté est la source de glucides nouvellement formés. Chez les animaux nourris, de très grandes quantités de glycogène s'accumulent dans le foie, et dans ces conditions le glycogène musculaire peut aussi augmenter : ainsi naquit l'idée d'une action favorable des gluco-corticoïdes sur la néoglycogénèse hépatique.

LE DIABETE STEROIDE EXPERIMENTAL

INGLE, en 1941 [44], introduit la notion de diabète stéroïde expérimental. L'administration de très fortes doses d'hormone cortico-surrénale provoque chez le rat *normal* gavé une hyperglycémie et une glycosurie importantes. La réalisation de ce diabète nécessite l'administration de doses élevées (5 mg par jour de cortisone) et un

régime alimentaire riche surtout en glucides. HAUSBERGER et RAMSAY, en 1953 [39], étudient le diabète stéroïde du cobaye non gavé. Ce diabète ressemble en de nombreux points aux troubles du métabolisme hydrocarboné du syndrome de Cushing. Les mêmes auteurs notent d'autre part des *modifications de la structure histologique du pancréas* : hypertrophie considérable des îlots de Langerhans avec augmentation en nombre et en taille des cellules bêta et dégranulation. Si l'état diabétique est maintenu plus de quatre semaines, une dégénérescence marquée de nombreuses cellules bêta peut survenir. Nous verrons dans un chapitre ultérieur les répercussions pancréatiques de l'action des gluco-corticoïdes ; disons cependant que la réalisation chez l'animal d'une atteinte pancréatique, soit par pancréatectomie partielle, soit par administration de faibles doses d'alloxane pour provoquer l'équivalent d'un état pré-diabétique, favorise l'apparition de ce diabète cortico-surrénal.

Le diabète ainsi réalisé est *toujours transitoire*. Dans des travaux plus récents, INGLE a montré [43] qu'en administrant de très fortes doses (10 mg) d'acétate de cortisone à des rats, la glycosurie peut persister pendant plus de six semaines, mais disparaît toujours après arrêt du traitement. Il n'a donc jamais été possible de réaliser expérimentalement un diabète stéroïde définitif.

Les principaux caractères de ce diabète stéroïde expérimental ont été définis ainsi :

- tendance à la résistance à l'insuline ;
- rareté de l'acidose ;
- absence de glucosurie à jeun ;
- tendance marquée bien que parfois transitoire à la surcharge en glycogène du foie.

LE DIABETE STEROIDE PROVOQUE CHEZ L'HOMME

L'administration de gluco-corticoïdes ou d'A.C.T.H. à des sujets ayant une tolérance hydrocarbonée normale, provoque un diabète stéroïde possédant les mêmes caractères que celui de l'animal. Les premières études expérimentales sur l'homme ont été effectuées avec l'A.C.T.H. Le premier, BROWNE, en 1943, a montré une diminution de la tolérance hydrocarbonée chez un jeune homme traité deux jours par 40 mg d'A.C.T.H. Mais surtout CONN, en 1948 [19], réalise un diabète stéroïde expérimental chez 3 jeunes adultes âgés res-

pectivement de vingt-quatre, vingt-quatre et trente-sept ans. Ces 3 sujets reçurent 120 à 150 mg d'A.C.T.H. purifiée par voie intramusculaire, chaque jour, pendant huit à dix jours. Tous trois, dès le premier jour, développèrent une glucosurie qui persista tout le temps de l'administration (en moyenne 25,2, 3,8 et 2,5 g par jour). Deux sujets perdirent d'importantes quantités d'azote malgré une alimentation correcte en protides. La balance azotée négative persista cinq à six jours après arrêt du traitement, mais la glucosurie cessa dans les vingt-quatre heures suivantes. Deux sujets développèrent un plateau d'hyperglycémie au cours de l'épreuve de tolérance au glucose. Celle-ci revint à la normale une à deux semaines après arrêt de l'administration d'A.C.T.H. Le troisième n'eut pas de déperdition protidique ; cependant, il présenta une glycosurie au cours du traitement. Cette glycosurie et la diminution de la tolérance hydrocarbonée furent moindres que chez les deux autres. Pour CONN, la glycosurie n'est pas en relation ni en durée, ni en importance avec la perte de protides. La diminution de la tolérance aux sucres est due à la diminution de la capacité des tissus à utiliser le glucose par oxydation et ou par conversion en lipides. Une relation dans le temps fut observée chez les trois sujets entre la diminution de la tolérance hydrocarbonée et l'augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique.

Les premiers essais d'explication du diabète stéroïde chez l'homme envisageaient à la lumière des travaux effectués déjà chez l'animal :

- d'une part, l'accélération de la néoglycogénèse d'origine protidique et également lipidique ;
- d'autre part, la diminution de l'utilisation périphérique du glucose.

Ces deux actions sont toujours à l'honneur à l'heure actuelle. Des travaux plus récents dont nous ferons état plus loin dans notre exposé, s'efforcent d'en analyser et d'en démontrer les divers mécanismes.

LE DIABETE STEROÏDE DE L'HYPERCORTICISME SPONTANÉ

• LE SYNDROME DE CUSHING

Des analogies existent indéniablement entre le diabète stéroïde expérimental et les troubles de la glyco-régulation du syndrome de Cushing (SPRAGUE, 1950 [70]).

Le diabète est modéré ; il est résistant à l'insuline ; une balance azotée négative peut s'y associer ; la survenue d'une acidose est très rare ; enfin l'état diabétique disparaît avec la correction de l'hyperfonctionnement surrénalien.

La survenue d'un diabète dans le syndrome de Cushing n'est pas chose constante. Sur 50 cas rapportés par SPRAGUE à la Mayo Clinic, 10 seulement présentaient un diabète franc. Mais PLOTZ [61] et THORN, malgré le nombre modeste de diabètes francs dans leur série, notent chez la plupart des sujets atteints de syndrome de Cushing, des troubles de la glyco-régulation : soit glycosurie, soit réponse de type diabétique à l'épreuve de tolérance au glucose.

Des différences entre le diabète du syndrome de Cushing et le diabète commun ont été rapportées : CONN, en 1950, trouve dans le diabète stéroïde un abaissement du glutathion sanguin. Cette observation n'a pas eu de suites retentissantes. Par contre, de nombreux auteurs notent des variations du taux des lactates et des pyruvates sanguins (HILLS, 1952 ; KERPPOLA, 1953). Ce dernier auteur a observé une *hyperpyruvicémie* spontanée [47] chez les sujets atteints de syndrome de Cushing et également chez des sujets normaux, mais recevant de l'A.C.T.H. ou de la cortisone. Cette constatation est très importante, il en sera question en détail plus loin dans notre étude, lorsque seront envisagées les actions des gluco-corticoïdes sur le métabolisme glucidique. FRAWLEY en 1955, HENNEMAN et BUNKER en 1957 [40], ont aussi établi la réalité d'une augmentation des lactates et des pyruvates après administration de glucose chez des sujets en hypercorticisme. D'autre part, il est maintenant bien connu que de nombreux troubles du syndrome de Cushing reflètent une déplétion protidique marquée. L'ostéoporose, la minceur des téguments, les vergetures, la perte de masse musculaire sont beaucoup plus frappants dans cette affection qu'on ne les voit habituellement même dans un diabète ancien ou sévère. Cela suggère que le diabète stéroïde reflète une formation excessive de glucose à partir de sources protidiques endogènes, provoquant ainsi une sévère déperdition en tissu de soutien.

En fait, les indices de l'utilisation périphérique du glucose, tels les taux du phosphore inorganique du sérum, du potassium sérique, des pyruvates et des lactates sanguins sont souvent normaux ; il semble qu'il existe dans le syndrome de Cushing plus une hyperproduction de glucose par néoglycogénèse excessive qu'une non utilisation.

D'autant plus que récemment, on a remarqué (FABRYKANT, 1957) que les tests de tolérance au glucose et les épreuves à l'insuline don-

naient des réponses si variables que l'on pouvait conclure à une utilisation périphérique normale et même accrue, et à une sensibilité satisfaisante à l'insuline.

• LE SYNDROME D'ACHARD-THIERS

C'est un diabète assez particulier, dénommé également diabète des « femmes à barbe », décrit par ACHARD et THIERS, en 1921. BASTENIE [7] en a fait une étude exhaustive portant sur 16 cas. Ce syndrome est dû, dans la majorité des cas, à une hyperplasie simple des surrénales. Cliniquement, il se caractérise, outre l'hirsutisme, par un certain degré de virilisme, une hypertension artérielle et une obésité préexistante en général depuis longtemps.

On ne rencontre ni l'ostéoporose, ni les vergetures, ni l'asthénie musculaire du syndrome de Cushing, dont le diabète des femmes à barbe se différencie très nettement par l'âge fort avancé (soixante-quatre ans en moyenne dans l'étude de BASTENIE). Toujours d'après cet auteur, l'apparition du diabète est tardive, sans doute parce qu'une sécrétion supplémentaire d'insuline a compensé les effets de l'hypercorticisme. Ses caractères sont ceux du diabète stéroïde :

- absence de dénutrition ;
- absence habituelle d'acidose ;
- résistance fréquente à l'insuline ;
- amélioration par le jeûne ;
- effacement sous l'influence de l'inhibition chirurgicale ou médicale, de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

L'absence de fonte musculaire, d'ostéoporose est expliquée par la sécrétion de stéroïdes cortico-surrénaux (androgènes) ayant des propriétés anabolisantes sur le métabolisme protidique.

En réalité, l'existence du syndrome d'Achard-Thiers est actuellement mise en doute par la majorité des endocrinologistes. La description de ce syndrome date en effet d'une époque où les dosages hormonaux étaient inexistantes. BASTENIE ne disposait que des dosages des 17-cétostéroïdes.

A la lumière de l'exploration hormonale moderne, le diabète des femmes à barbe ne paraît pas devoir conserver une autonomie : certains des cas décrits sous ce titre sont en réalité des hypercorticismes vrais de type Cushing à révélation tardive ; dans la plupart des cas, l'hypercorticisme évoqué par la morphologie n'a pas été retrouvé par l'exploration hormonale.

RELATIONS ENTRE CORTICO-SURRENALE ET DIABETE SUCRE

MALADIE D'ADDISON ET DIABETE

Dans la plupart des cas, le diabète précède la maladie d'Addison. La survenue d'une insuffisance surrénale, ainsi que l'a montré notamment Gilbert DREYFUS [31], a pour effets :

- une amélioration apparente et spontanée du diabète avec réduction de la glycosurie et diminution des besoins en insuline et une hypersensibilité à l'insuline, avec risque d'accidents hypoglycémiques.

L'apparition d'un diabète chez un sujet déjà atteint de maladie d'Addison est exceptionnelle.

EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE CHEZ LE DIABETIQUE

Dans les cas habituels, l'administration de glucocorticoïdes ou d'A.C.T.H. produit une *aggravation* du diabète. Celle-ci se traduit par un accroissement du besoin en insuline ; la glycosurie augmente ; l'hyperglycémie à jeun est plus élevée.

Un malade, diabétique depuis 1938, est traité pour un plasmocytome de l'occipital. Il est équilibré à son entrée avec 10 unités d'insuline-retard. On lui administre également de la dexaméthasone (3 mg/j) ; les glycosuries augmentent, obligeant à accroître les doses d'insuline ; 54 unités sont nécessaires pour équilibrer difficilement le diabète aggravé par la corticothérapie.

L'effet diabétoène semble donc majoré chez le diabétique. Ce qui peut être attribué à la capacité fonctionnelle insuffisante des îlots de Langerhans.

Exceptionnellement, le besoin en insuline peut s'accroître dans des proportions considérables, réalisant une véritable *insulino-résistance*. RAWSON [62] cite un cas ayant nécessité 800 unités pour rééquilibrer un diabète ; FAJANS signale l'administration de 20.000 unités d'insuline chez un diabétique recevant des corticoïdes, dont la glycosurie était très importante, dépassant en quantité la somme des glucides ingérés, et ce, sans la moindre acidose.

LA CETOSE

Les opinions concernant l'apparition possible d'une cétose chez le diabétique traité par la cortisone sont assez divergentes :

Certains auteurs comme BAIRD et MUNRO [3] pensent que la cortisone, même à doses modérées, outre l'élévation du besoin en insuline et l'hyperglycémie, déclenche une cétose chez le diabétique.

D'autres estiment que les glucocorticoïdes *inhibent la cétogénèse*. Ainsi KINSELL [48] a observé une réduction et même la suppression de l'hypercétonémie produite par trois jours et demi de jeûne ; après administration d'A.C.T.H. et de cortisone. Mais ce travail a été effectué chez des sujets normaux.

Il est parfois indispensable de soumettre un diabétique à la corticothérapie. L'acidose est rarement observée, malgré l'aggravation certaine du diabète, dont nous avons donné un exemple plus haut.

L'effet des glucocorticoïdes sur la cétogénèse varierait essentiellement avec *l'état physiologique du diabétique* : la cétose se manifesterait chez les individus ayant une capacité très réduite des îlots de Langerhans (diabète juvénile grave, association à la maladie d'Addison). Elle n'apparaîtrait pas chez les sujets ayant un diabète modéré, capable encore de réagir par une sécrétion supplémentaire d'insuline.

Il sera de nouveau question de cet effet sur la cétogénèse lorsque sera envisagée l'action des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique.

L'INSULINO-RESISTANCE

Pas plus que son mécanisme, on ne connaît actuellement comment s'exerce, de façon paradoxale, l'effet favorable de la cortisone et de ses dérivés dans sa réduction. Sans pour autant expliquer pourquoi

certains diabétiques développent du jour au lendemain une insulino-résistance, on attribue un rôle favorisant à la nature même de l'insuline du commerce. Celle-ci est extraite de pancréas d'animaux, porc et bœuf, principalement. Cette insuline animale est différente certainement de l'insuline humaine ; elle pourrait se comporter comme une substance étrangère, donnant lieu à une réaction d'immunité ; celle-ci aboutirait à la formation d'anticorps anti-insuline. La recherche d'anticorps liés à l'insuline fait l'objet actuellement de nombreux travaux. La réduction de l'insulino-résistance est également une inconnue ; elle est quelquefois spontanée, mais semble favorisée par la corticothérapie. On ne peut formuler que des hypothèses sur cette dernière action : les corticoïdes préviennent-ils la combinaison antigènes-anticorps, ou malgré elle, permettent-ils à l'insuline d'atteindre la cellule et d'être efficace ?

Si l'insulino-résistance cède avec les glucocorticoïdes, l'effet diabétogène de ces derniers se manifeste à nouveau ; le besoin en insuline revenu à des valeurs raisonnables, recommence à grandir indiquant la suppression de la résistance à l'insuline et la nécessité d'arrêter la corticothérapie.

ROLE DE LA CORTICO-SURRENALE DANS LE DEVELOPPEMENT DU DIABETE

Beaucoup d'auteurs ont cherché et cru trouver chez le diabétique des signes manifestes d'*hypercorticisme* ; BASTENIE [7] entre autres, estime qu'un hyperfonctionnement de la cortico-surrénale peut jouer un rôle essentiel dans l'apparition et l'évolution du diabète. Il en veut pour preuves, la fréquence des cas de diabète « gras », s'accompagnant d'obésité et d'hypertension artérielle. Mais loin s'en faut que tous les obèses hypertendus soient des diabétiques en puissance.

Les techniques actuelles utilisées pour le dosage des stéroïdes urinaires et plasmatiques, dans des conditions basales et après administration d'A.C.T.H. n'ont jamais permis de mettre en évidence que de faibles variations par rapport à la normale (JAKOBSON [45], PIOTTI et FERRARI [60]).

Tous les dosages effectués dans le Service du Professeur AZERAD portant sur l'élimination urinaire des 17-céto et des 17-hydroxystéroïdes, l'étude des rapports existant entre ces deux fractions n'ont jamais permis de mettre en évidence des valeurs anormales significatives, ni dans le sens d'un hypofonctionnement, ni dans celui d'un hyperfonctionnement cortico-surrénal.

Exception faite des résultats observés au cours de la survenue d'une *acidose* (AZERAD [54]) que l'on doit interpréter comme étant la conséquence du stress constitué par cette complication du diabète.

On note également un hyperfonctionnement cortico-surrénal très relatif chez les *diabétiques traités par l'insuline*. Donc, rien ne permet à l'heure actuelle, de faire intervenir de façon directe, un dysfonctionnement de la cortico-surrénale dans la génèse du diabète sucré.

Cependant, certains ont vu dans un trouble de la sécrétion cortico-surrénale, l'origine des complications vasculaires dégénératives du diabète, proposant même la surrénalectomie totale bilatérale ou l'hypophysectomie pour guérir ou améliorer des diabétiques atteints de troubles oculaires graves.

Mais même chez des diabétiques ayant des lésions vasculaires très avancées, l'excrétion urinaire des 17-céto et hydroxy-stéroïdes s'est avérée être dans les limites de la normale (JAKOBSON). Il n'a non plus été possible de découvrir chez des diabétiques atteints de rétinopathie ou de néphropathie aucun signe clinique ou biologique évident d'hypercorticisme.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut attribuer à la cortico-surrénale un rôle déterminant, ni dans l'éclosion d'un diabète, ni dans le développement des lésions vasculaires dégénératives.

CORTICOIDES ET PREDICTION DU DIABETE

Il est très intéressant d'apprécier la tolérance hydrocarbonée de sujets que l'on estime être prédisposés au diabète (diabète familial - accouchement d'un gros fœtus-obésité). Il est parfois possible de déceler chez ces individus un état pré-diabétique annonçant un diabète vrai ultérieur. L'épreuve d'hyperglycémie simple est souvent normale. FAJANS et CONN [27] en 1954, se sont servis pour leur épreuve de l'effet diabétogène de la cortisone. Ils ont pensé que le test serait moins fréquemment en défaut si au préalable, le sujet est « sensibilisé » par la prise d'une certaine dose de cortisone.

Les trois jours précédant le test, le sujet reçoit un régime alimentaire normal comportant environ 300 g d'hydrates de carbone par jour. Huit heures et demie et deux heures avant la charge orale de glucose (1,75 g/kg de poids idéal), on administre par voie intramusculaire, 50 ou 62,5 mg d'acétate de cortisone (suivant que le sujet pèse respectivement moins ou plus de 72 kg).

Les glycémies sont dosées de demi en demi heure, jusqu'à trois heures après l'ingestion du glucose. Le test est positif, si à la deuxième heure la glycémie est égale ou supérieure à 1,40 g/l. Il est négatif si la glycémie est inférieure à cette valeur.

Les auteurs ont trouvé que 26 % de sujets non diabétiques (mais ayant des antécédents connus de diabète familial) répondaient positivement à l'épreuve ; dans les cas de diabète douteux, il y eut 88 % de réponses positives, et 4 % chez des sujets non diabétiques (sans antécédent familial de diabète).

Ces résultats ont semblé prometteurs. Ce test ouvrirait la possibilité de détecter presque à coup sûr les futurs diabétiques. Mais les auteurs eux-mêmes font des réserves sur l'utilisation et l'interprétation trop systématique de cette épreuve. Pourtant, en 1961, FAJANS [28] signale que 25 % des individus ayant donné une réponse positive (40) ont développé un diabète certain, et 10 %, un diabète douteux ; par contre sur 59 sujets ayant répondu négativement, un seul est devenu diabétique.

Des observations multiples, portant sur de nombreuses années, pourront préciser ce qu'il faut espérer de cette épreuve d'hyperglycémie avec administration préalable de corticoïde.

Exposé de nos observations

OBSERVATION 1

Monsieur Lho... Ben Amou, trente ans, ouvrier spécialisé, entre dans le Service du Professeur AZÉRAD, le 21 octobre 1954, pour diabète apparu après corticothérapie entreprise pour une péricardite.

Antécédents :

- Pas de diabète familial.
- Colique néphrétique en 1953.
- Poids maximum : 74 kg pour 1,70 m en 1952 (+ 14 %).
- Poids actuel : 48 kg (— 25 %).

Histoire du malade :

Des recherches de sucre dans les urines ont été effectuées en juin 1953 et 1954. Elles ont été négatives. La péricardite est diagnostiquée le 15 septembre 1954. Le traitement par la cortisone (200 mg/jour) est établi à partir du 20 septembre.

La glycosurie est découverte le 15 octobre, soit après vingt-six jours de traitement (6,4 g de cortisone). En même temps, apparaît une polyurie importante (7 à 9 litres/24 heures). Le 19 octobre, la glycémie est de 3,36 g à jeun. Il y a des corps cétoniques dans les urines, ils persisteront jusqu'au 30 octobre.

Le régime est libre tout d'abord, puis à partir du 27 octobre comporte environ 300 g d'hydrates de carbone par jour. La glycosurie est contrôlée quotidiennement à partir du 21 octobre. Elle croît de façon extraordinaire, passant de 98 g le 21 octobre à 889 g le 25 octobre. La corticothérapie est alors interrompue.

La glycosurie baisse mais reste toujours élevée ; l'acétonurie persiste.

L'insulinothérapie est décidée le 31 octobre. Initialement, 40 unités de N.P.H., puis on augmente les doses, y adjoignant de l'insuline ordinaire (80 unités N.P.H. et 16 unités le 10 novembre). La glycosurie s'annulant, l'insuline est réduite, puis supprimée le 2 décembre 1954.

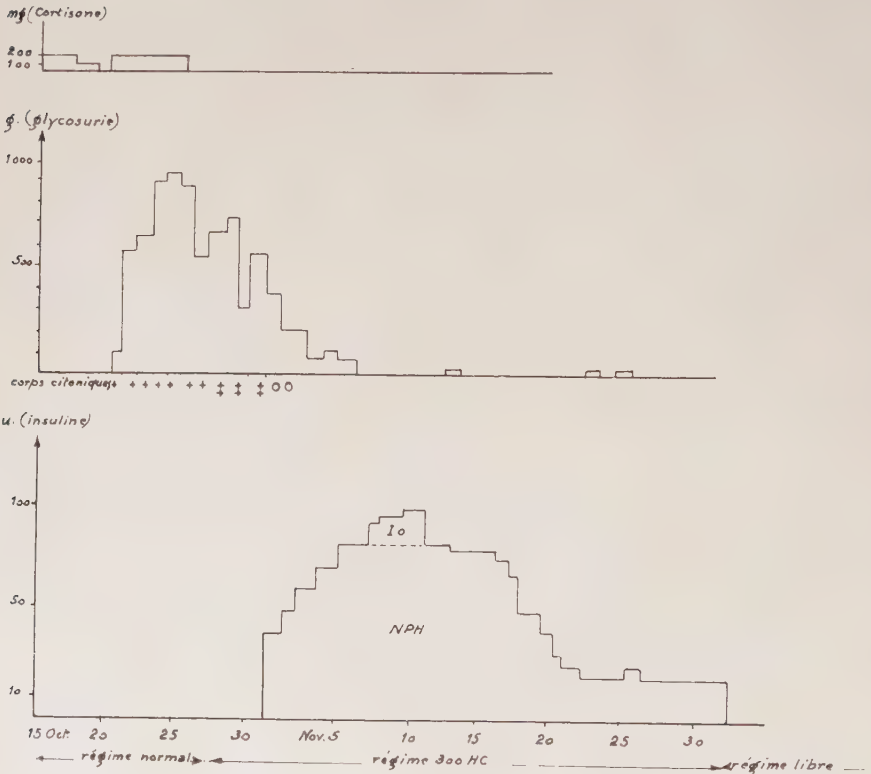
Un cycle glycémique est fait les 1^{er} et 2 décembre :

[illegible]

Une épreuve d'hyperglycémie provoquée complète le bilan le 10 décembre.

	0,96	1,73	1,73	2,01	1,61	1,18	0,80
	0	1/2 h	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h 30
S:	0			0			+

La courbe est nettement de type diabétique.



Pourtant, à partir du 7 décembre, les glycosuries sont le plus souvent nulles ; parfois, on note des glycosuries faibles (5 à 12 g/24 h). Puis, une série d'incidents pathologiques surviennent :

Le malade se plaint de polyarthralgies fin décembre 1954. Elles sont traitées par la butazolidine. Une hépatite d'origine indéterminée apparaît en janvier 1955. Elle ne s'accompagne pas d'une réapparition de la glycosurie.

En février 1955, est découverte une ostéite du calcanéum. Un forage biopsique établit son origine tuberculeuse. Cette intervention est suivie pendant deux jours, les 21 et 22 février, d'une glycosurie peu importante : 9 et 4 g/24 h.

Le malade reçoit alors un traitement antituberculeux, attendant son départ en sanatorium qui s'effectue le 18 juillet 1955. Pas de troubles glucidiques jusqu'à ce départ.

Un cycle glycémique est fait le 23 mai 1955, soit sept mois après l'accident diabétique initial.

	0,92	0,80	1,28	1,12	1,20	1,12
	8 h	12 h	14 h	16 h	22 h	8 h
S :	0	0	0	—	++++	0

— *Conclusion* : Diabète stéroïde sévère chez un Nord-Africain de 30 ans ayant reçu des doses moyennes de cortisone.

Hyperglycémie importante s'accompagnant de glycosuries extraordinaires (jusqu'à près de 900 g/j) et de cétonurie. L'insulinothérapie a été nécessaire et a fait céder les troubles rapidement. La courbe d'hyperglycémie provoquée est cependant de type diabétique le 10 décembre. Sept mois plus tard le cycle glycémique des vingt-quatre heures est normal.

OBSERVATION 2

Madame Dan... Albertine, femme de ménage, cinquante-sept ans, entre dans le Service, le 22 août 1960, pour poussée ictéro-ascitique d'une cirrhose éthylique. Elle avait été déjà hospitalisée deux fois dans le Service, en décembre 1954 et mai 1956. La cirrhose était déjà manifeste en 1954.

Antécédents :

- Pas de diabète familial.
- Obésité antérieure : aurait pesé 95 kg en 1914 (+ 90 %).

A l'admission :

- Poids : 64 kg (+ 28 %).
- Taille : 1,49 m.
- Pas de sucre dans les urines.

La corticothérapie est entreprise pour la première fois à ce séjour. D'abord avec des perfusions d'hémisuccinate d'hydrocortisone pendant six jours (100 mg par jour), puis 50 mg de prednisone à partir du 29 août 1960.

Le 12 septembre 1960, soit après trois semaines de corticothérapie (800 mg), on trouve une glycosurie. Dès lors, elle sera évaluée quotidiennement.

La glycémie, faite le 14 septembre 1960, est de 1,51 g %.

Devant l'amélioration sensible de l'état de la malade et la persistance de glycosuries assez importantes (50 g par jour), on interrompt la corticothérapie le 17 septembre. La glycosurie s'abaisse le jour même à 6 g et se maintient à peu près à ce chiffre.

L'ictère réapparaissant, on reprend le traitement par la prednisone le 24 septembre 1960 (40 mg par jour).

La glycosurie redevient élevée à partir du cinquième jour suivant la corticothérapie (cf. *courbe*).

Un cycle glycémique est fait le 7 octobre 1960 :

2,14	3,22	3,75	4,22	3,02	3,69	2,59
8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S: ++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Ne pouvant réduire la corticothérapie sans voir réapparaître des signes de pré-coma hépatique, on tente de réduire les troubles glucidiques par un hypoglycémiant de synthèse (LA 6023) : 2 g le 8 octobre, puis 3 g du 9 au 22 octobre. L'action est nulle. Régime 200 H.C. à partir du 19 octobre.

Le 22 octobre, on décide d'utiliser l'insuline, 40 unités I.P.Z. Pas d'effet sensible, la corticothérapie étant toujours maintenue à 40 mg par jour.

Le 29 octobre 1960, glycémies :

1,24	1,89
8 h	9 h 30

Un essai de réduction de la prednisone est suivi immédiatement d'une diminution des glycosuries. Mais obligation est faite d'augmenter à nouveau la prednisone, le 4 novembre, à 30 mg ; parallèlement, remontée de la glycosurie jusqu'à 131 g le 7 novembre.

L'I.P.Z., diminuée à 36 unités, est donnée alors à la dose de 44 unités.

A partir du 13 novembre, l'état général de la malade s'améliorant nettement, la corticothérapie est réduite par paliers et est arrêtée le 30 novembre.

La glycosurie suivant la même progression, s'annule le 27 novembre 1960.

L'insuline est seulement à ce moment réduite progressivement et est interrompue le 11 décembre. Le 12 décembre 1960, un cycle glycémique est fait :

0,98	1,18	0,86	1,55	1,47	1,38	0,80
8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S: 0	0	0	0	0	0	0

Il est subnormal. La malade allant bien, sort le 20 décembre.

Elle revient cinq mois plus tard, le 22 mai 1961, pour une nouvelle poussée ictéro-ascitique qui va évoluer inexorablement vers le coma hépatique irréversible.

Il n'y a pas de sucre dans les urines à l'admission. La corticothérapie est établie à 40 mg par jour de prednisone dès le 23 mai ; à laquelle va s'ajouter, devant l'aggravation de l'état de la maladie, de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (150 mg par jour au début) en perfusions veineuses.

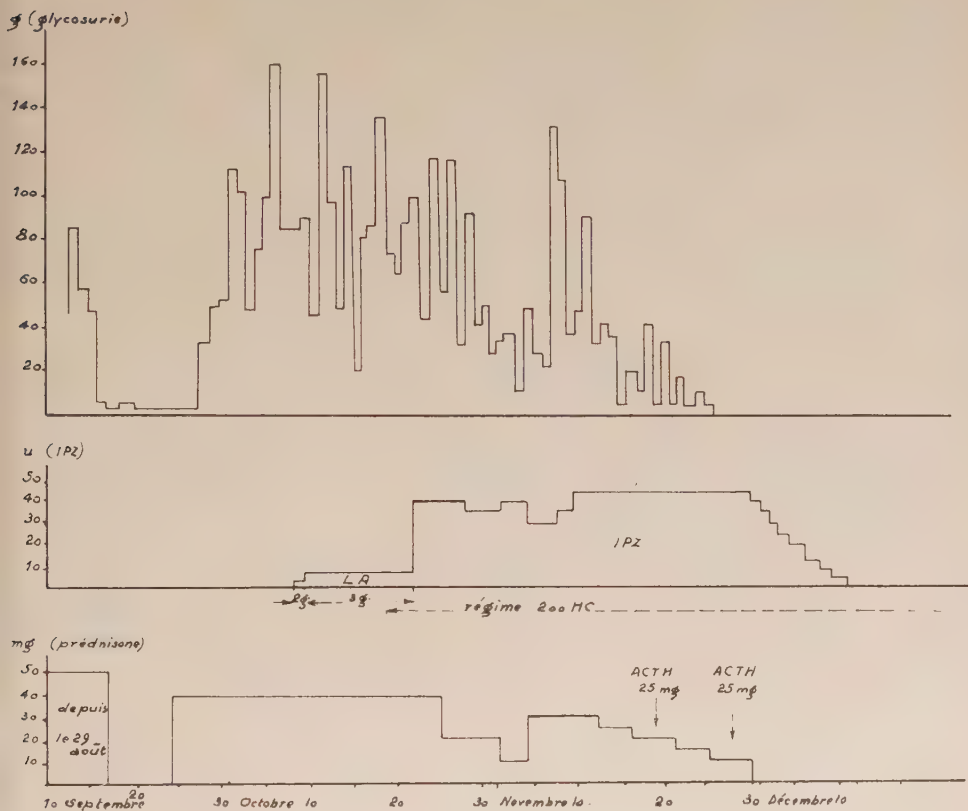
Le sucre réapparaît dans les urines.

On donne de l'insuline à partir du 29 mai dans les flacons de perfusion : 10 unités d'I.O., 30 unités le 9 juin, 20 unités le 14 juin.

On ne peut apprécier l'évolution de la glycosurie chez cette malade comateuse, le recueil des urines complètes étant difficile.

Les glycémies de 8 h et 9 h 30 sont dosées le 31 mai : elles sont respectivement de 2,94 et de 3,18 g/100.

La malade décède le 16 juin 1961.



— Conclusion : Diabète stéroïde chez une femme de 57 ans atteinte d'une cirrhose éthylique ayant évolué rapidement vers le coma hépatique irréversible.

Le maintien de la corticothérapie a obligé à traiter le diabète.

Un essai d'hypoglycémiant de synthèse a été infructueux. L'insuline à la dose de 40 u. ne paraît avoir aucune action sur le chiffre de la glycosurie. Celle-ci ne cède qu'à l'arrêt de la corticothérapie.

Le cycle glycémique affectué après la réduction des troubles de la glycorégulation est presque normal.

L'évolution fatale six mois plus tard n'a pas permis d'étudier plus en détail la glycorégulation après cinq mois d'arrêt de la corticothérapie. La glycosurie est nulle mais les corticoïdes font réapparaître le diabète.

OBSERVATION 3

Mademoiselle Bru... Denise, vingt-trois ans, employée de maison, entre dans le Service le 6 juin 1959 pour hépatite aiguë.

Il n'existe aucun antécédent pathologique personnel ou familial notable.

— Pas d'obésité personnelle : 47 kg pour 1,57 m (— 20 %).

La corticothérapie est entreprise d'emblée : 25 mg de prednisone par jour. On découvre le jour même la glycosurie.

Le 7 juin 1959, la glycémie est de 0,69 g $\%$. Les glycosuries ne sont pas élevées malgré le maintien de la prednisone. Elles disparaissent le jour même de l'arrêt de la corticothérapie, le 19 juin 1959.

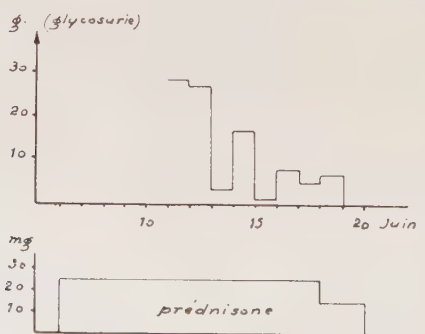
Un cycle glycémique est fait le 17 juin 1959.

	0,54	1,09	0,83	1,16	1,08	1,86	0,67
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	Tr	Tr	Tr	0	0	++++	Tr

Seule la glycémie de 20 h est franchement anormale. A elle seule, correspond un passage de sucre notable dans les urines.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale le 26 juin 1959 (soit sept jours après l'arrêt de la prednisone) :

	0,61	0,99	0,88	0,66	0,80	0,61	0,54
	0	1/2 h	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h 30
S :	0			0			0



— *Conclusions* : Diabète stéroïde d'origine thérapeutique non aggravé ou peut-être amélioré par la poursuite de la corticothérapie avec retour extrêmement rapide de la tolérance hydrocarbonée à la normale. Il faut remarquer dans cette observation les valeurs basses des glycémies à jeun.

Il ne s'agit pourtant pas d'un diabète rénal, car au cours du cycle glycémique de vingt-quatre heures la glycosurie apparaît lorsque la glycémie dépasse manifestement le seuil rénal.

Diabète dont l'intensité paraît décroître malgré la poursuite de la corticothérapie.

OBSERVATION 4

Madame Doh... Edwige, cinquante-huit ans, femme de ménage, entre dans le Service, le 21 février 1959, pour *diabète après corticothérapie* pour cirrhose éthylique.

Elle n'a pas d'antécédents familiaux notables.

— Obésité antérieure : 72 kg pour 1,54 m (+ 35 %).

— Obésité au moment de l'entrée : 64,4 kg (+ 18 %).

Histoire :

En janvier 1958, apparaissent un ictère et une ascite. Depuis, est entreprise une corticothérapie continue jusqu'à l'apparition d'œdèmes en *janvier 1959*.

Elle a reçu 1 mg, puis 5 mg, à partir de juin 1958, quotidiennement de prednisone. Soit, en un an, environ 1.200 à 1.500 mg.

Le diabète est découvert dans le Service lors de l'examen d'entrée pour cirrhose. La glycosurie dépasse 100 g par vingt-quatre heures. La glycémie est de 3,24 g %.

On traite d'abord par le régime seul à 160 H.C. Les glycosuries semblent régresser.

Un cycle glycémique est fait le 6 mars 1959 :

	2,75	3,22	3,42	3,59	2,82	2,98	2,65
	8 h	9 h 30	12 h	14 h	18 h	20 h	8 h
S :	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++

Le 10 mars 1959, la glycosurie reprenant de façon élevée, on adjoint au régime un sulfamide hypoglycémiant (SB) : 1 g, puis 2,50 g par jour font disparaître la glycosurie.

Un deuxième cycle glycémique, effectué le 20 mars 1959, est d'allure normale.

	0,92	1,36	1,28	1,20	0,84	1,20	0,92
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	0	0			

Le SB est arrêté le 21 mars 1959. On remet la malade à un régime normal le 27 mars 1959. Mais début avril, la glycosurie réapparaît.

Le régime hypoglucidique est rétabli, ainsi que le SB le 15 avril, devant des glycosuries peu importantes mais persistantes.

Un troisième cycle glycémique est fait le 4 avril 1959, de 12 h à 12 h :

	3,02	2,96	2,41	2,96	2,23	3,04	2,06
	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h	9 h 30	12 h
S :	++++	++++	++++	++++	Tr	—	0

Quatrième cycle le 10 avril 1959, encore anormal :

	2,05	2,98	2,29	2,57	2,45	3,02	2,70
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	++++	++++	0	0	+++

Cinquième cycle le 28 avril 1959, avant la sortie.

	1,16	1,85	1,45	1,49	0,72	0,92	0,76
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	0	0	0	0	0



L'amélioration est donc très nette.

La malade sort le 29 avril 1959 avec un traitement comprenant le régime d'une part, 160 H.C. et le SB d'autre part : 2 g par jour.

On la revoit le 13 mai 1959, la glycosurie est nulle. La glycémie est à 2,07 g %.

Le traitement par le SB est poursuivi, 1,50 g par jour.

Elle est hospitalisée huit jours, du 16 au 24 juillet 1959, pour contrôle du diabète après interruption du traitement par le sulfamide hypoglycémiant depuis le 9 juillet, mais poursuite du régime.

On note ces deux premiers jours des glycosuries minimales : 18 et 13 g respectivement ; rien ensuite.

Glycémies : 2,09 le 17 juillet ; 2,34 g % le 21 juillet.

L'état diabétique persiste donc.

Revient à la consultation le 12 septembre 1959.

— Glycémie : 3,69 g %.

— Glycosurie : 60 g.

Aurait fait un malaise à son retour chez elle. Est hospitalisée à Beaujon le soir même, dans un autre Service, où survient son décès dans des conditions non précisées.

— *Conclusions* : L'état diabétique a persisté malgré l'arrêt de la corticothérapie. On peut donc formuler trois hypothèses :

1° Il peut s'agir d'un diabète préexistant ignoré révélé par la corticothérapie.

2° C'est un diabète stéroïde devenu permanent.

3° C'est un diabète survenu chez une cirrhotique ; facteur favorisant, majoré de plus par la corticothérapie.

OBSERVATION 5

Madame Bre... Marguerite, soixante-trois ans, employée d'un magasin d'alimentation, entre dans le Service pour *cirrhose éthylique*, le 14 février 1958.

Elle n'a pas d'antécédents familiaux.

— Obésité antérieure en 1947 : 85 kg pour 1,64 m (+ 40 %).

— Obésité au moment de l'admission difficilement appréciable en raison d'une ascite modérée. Son poids est de 70,2 kg le 14 février 1958 et descend à 63 kg le 5 mars.

La glycosurie est nulle à l'entrée.

Le traitement de la cirrhose comporte l'administration de prednisone : 40 mg par jour, à partir du 20 février 1958.

On découvre fortuitement du sucre dans les urines le 31 mars 1958, soit quarante jours après l'institution du traitement (1.600 mg).

Les troubles de la glyco-régulation ne sont pas suivis de près.

Les glycosuries ont été notées de façon intermittente du 10 au 26 avril 1958 (7 à 28 g par vingt-quatre heures). Car malgré la poursuite d'une corticothérapie à doses toujours aussi importantes, après la découverte de la méléturie, il n'est pas noté d'aggravation sensible de ce diabète cortisonique qui sans doute disparaîtra à l'arrêt du traitement corticoïde.

C'est ce qui se produit en effet.

La malade sort le 10 mai 1958, date à laquelle est seulement interrompue la prednisone (10 mg par jour). La dose totale reçue à ce premier séjour est de 2.430 mg.

Madame Bre... est réhospitalisée le 17 juillet 1959 pour une nouvelle poussée ictéro-ascitique.

Il n'y a pas de troubles de la glyco-régulation apparemment.

La glycosurie est nulle à l'entrée et les contrôles ultérieurs au cours de ce deuxième séjour seront négatifs.

On traite de nouveau par la prednisone : 40 mg, puis 30 et 20 mg jusqu'en novembre 1959, soit en tout 3.080 mg.

Une glycémie est faite le 1^{er} août 1959 : 0,90 g/litre.

Elle sort le 9 novembre 1959. Il n'y a eu au cours de ce deuxième séjour aucune manifestation diabétique.

La malade revient peu après, le 1^{er} décembre 1959.

Son état général est médiocre, il s'agit encore d'une atteinte ictéro-ascitique.

La glycosurie est positive à l'entrée.

Un régime hypoglucidique est institué à 200 g H.C.

On tente de reprendre la corticothérapie le 3 décembre (30 mg par jour de prednisone). On l'arrête le 7 décembre, car la glycosurie mesurée quantitativement depuis le 6 décembre dépasse 50 g par vingt-quatre heures.

La glycémie, établie le 7 décembre, est de 2,35 g par litre.

Dès l'arrêt de la prednisone, la glycosurie disparaît (cf. courbe).

L'état de la malade ne s'améliorant pas, on envisage la reprise de la corticothérapie, le 17 décembre 1959, avec de la dexaméthasone : 4 mg par jour.

On fait au préalable, la veille (16 décembre), un cycle glycémique qui paraît favorable.

	0,75	1,08	1,38	1,49	0,93	1,14	0,94
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	++	+	0	0	0

La dexaméthasone est donc administrée.

La glycosurie reparaît aussitôt en flèche, atteignant plus de 170 g par vingt-quatre heures le 27 décembre.

On réduit la dose de corticoïde, puis on le supprime le 4 janvier 1960. La glycosurie se réduit parallèlement.

Un deuxième cycle glycémique est fait au cours de ce traitement, le 28 décembre 1959 :

	1,87	2,72	2,27	2,92	2,42	2,60	1,48
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Après arrêt de la corticothérapie, les glycosuries établies quotidiennement sont le plus souvent nulles. Parfois, surviennent quelques passages intermittents ne dépassant pas 10 g par vingt-quatre heures.

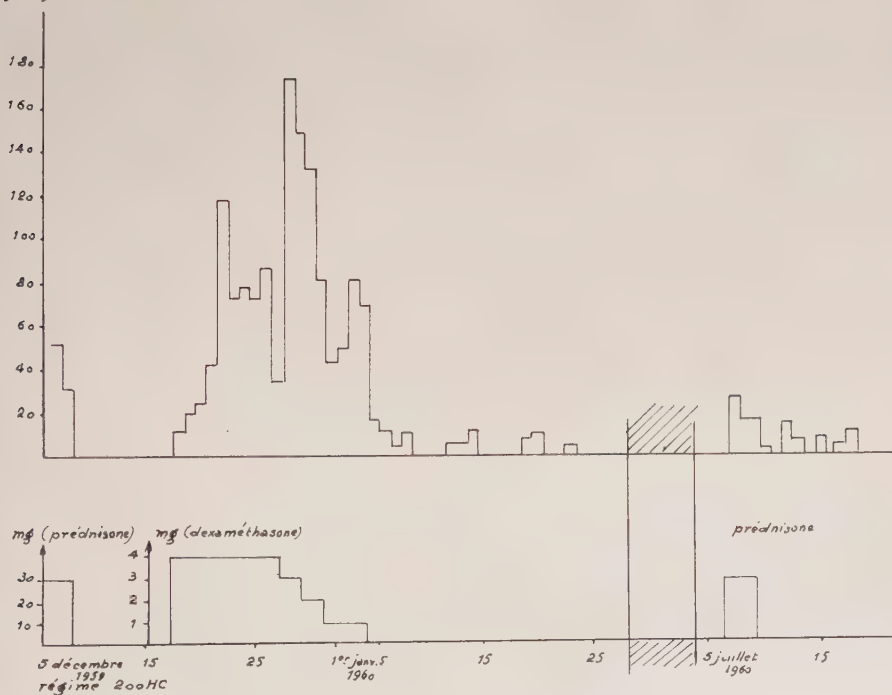
Une épreuve d'hyperglycémie provoquée est faite le 19 janvier 1960 et montre que l'état diabétique persiste :

	1,09	1,91	1,87	1,74	1,63	1,55	1,58
	0	15'	30'	45'	60'	75'	90'
S :	0			++++			++++

Un troisième cycle glycémique est établi le 9 février 1960 :

	0,47	1,76	1,67	1,25	1,02	1,25	1,05
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	++++	++++	Tr	0	0

g. (glycosurie)



Les chiffres à jeun sont normaux.

Elle sort le 13 février 1960.

La malade revient le 21 mars 1960 ; une nouvelle poussée ascitique est traitée par diurétiques et l'aldactone.

Les glycosuries sont toujours ou nulles ou négligeables.

Cependant, un quatrième cycle fait le 25 mars 1960 reste subnormal :

	1,01	1,71	1,63	1,88	1,19	1,35	0,90
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	+	Tr	0	0	0

Début juillet 1960, on fait une tentative de corticothérapie : 30 mg de prednisone par jour.

On ne la prolonge pas au delà de trois jours, la glycosurie réapparaissant (26 g par vingt-quatre heures).

Après quelques oscillations inférieures à 20 g par vingt-quatre heures, les glycosuries redeviennent nulles.

La malade sort en septembre 1960 en bon état général et sans traitement.

Elle n'a pas été revue par la suite.

— *Conclusions* : La glycosurie provoquée par le stéroïde disparaît chaque fois après arrêt de la corticothérapie. Mais les cycles glycémiqes montrent la persistance d'un état pré-diabétique.

Il peut s'agir, soit d'un trouble glyco-régulateur devenu permanent après corticothérapie, soit plus vraisemblablement d'un état pré-diabétique chez une cirrhotique, transformé en diabète vrai par les corticoïdes.

OBSERVATION 6

Madame Car... Marie, cinquante-six ans, concierge, entre dans le Service, le 30 octobre 1961, pour découverte d'un diabète après traitement corticoïde pour cirrhose éthylique.

Antécédents et histoire de la maladie :

La malade signale une obésité personnelle antérieure importante : 80 kg pour 1,60 m (+ 35 %).

A l'admission : + 32 %.

Egalement obésité familiale (père et une fille).

Hystérectomie totale en 1945 pour fibrome.

Au cours d'une hospitalisation à Lariboisière (Service du Docteur CACHIN) pour hémiplegie gauche, du 16 juillet au 23 septembre 1961, on découvre une cirrhose éthylique (glycémie : 1,30 g par litre).

Le traitement a compris une dose journalière de 30 mg de prednisone du 20 juillet au 25 août 1961, soit un total d'environ 1 g.

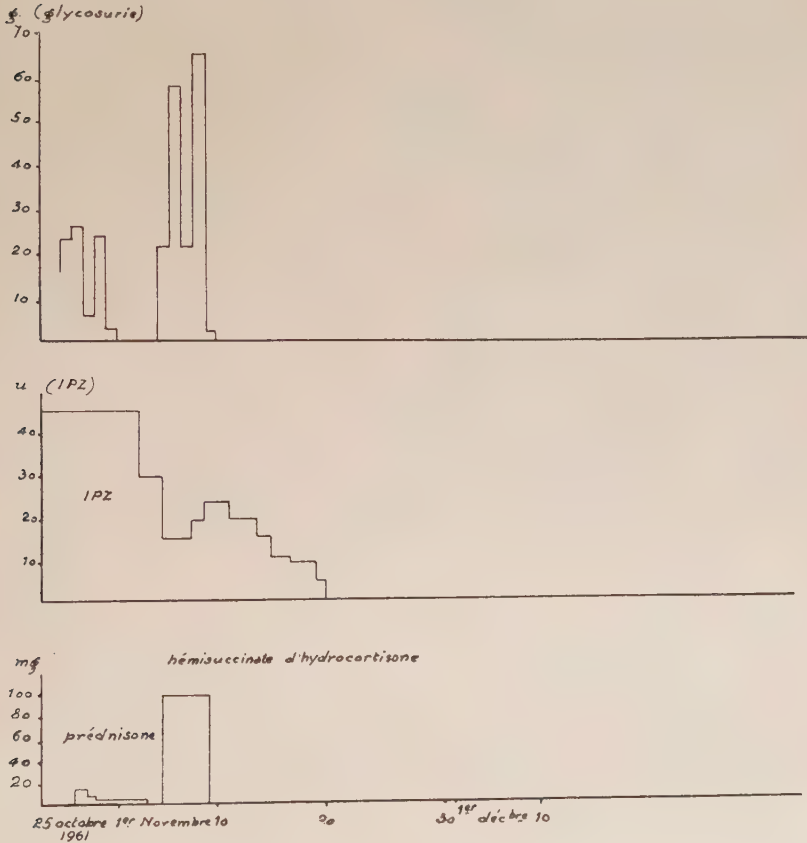
Réhospitalisée à l'annexe de Lariboisière début octobre 1961, on découvre le diabète.

Les recherches de sucre dans les urines sont positives.

Deux glycémies, faites le 5 et le 27 octobre 1961, montrent la progression des troubles (2 g et 4,30 g par litre). On traite la malade par l'insuline (45 unités I.P.Z.) sans réussir à équilibrer son diabète. Elle nous est alors adressée.

A l'entrée, Madame Car... est en mauvais état général. On trouve une ascite moyenne, des œdèmes des membres inférieurs, des troubles psychiques.

On continue l'insuline (45 unités I.P.Z.). On tente la reprise de la corticothérapie (15 mg de prednisone par jour).



Mais la persistance d'une glycosurie notable (26 g par jour), malgré l'insulinothérapie, fait cesser la corticothérapie le 4 novembre 1961.

La glycosurie s'est annulée le 1^{er} novembre, la prednisone étant encore administrée à la dose de 5 mg par jour.

L'insuline a pu être diminuée à 16 unités I.P.Z.

Le 5 novembre, la malade sombrant manifestement vers le coma hépatique, on rétablit la corticothérapie pendant quatre jours, sous la forme de perfusions intra-veineuses d'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg par jour).

La glycosurie augmente en flèche jusqu'à 66 g par vingt-quatre heures. On accroît la dose d'I.P.Z. à 24 unités.

Deux glycémies sont faites à jeun les 5 et 6 novembre 1961 : 2,21 et 2,74 g par litre.

L'aldactone prend le relais de la prednisonne que l'on arrête le 9 novembre 1961.

La glycosurie aussitôt s'annule.

Le besoin en insuline décroît. L'I.P.Z. est supprimée le 20 novembre 1961.

La tolérance hydrocarbonée est appréciée sur deux glycémies faites avant et après le petit déjeuner :

— le 22 novembre 1961 : 8 h : 1,16 g/l ; 9 h 30 : 2,01

— le 1^{er} décembre 1961 : 8 h : 1,04 g/l ; 9 h 30 : 2,04

— le 20 décembre 1961 : 8 h : 1,12 g/l ; 9 h 30 : 1,64

La malade sort le 22 décembre 1961, en assez bon état général, sans régime.

Deuxième hospitalisation dans le Service le 15 janvier 1962.

Il s'agit d'un pré-coma hépatique.

Un traitement approprié excluant les corticoïdes fait régresser rapidement les troubles psychiques.

La glycosurie est nulle. La glycémie est à 1,12 g par litre.

La malade sort le 7 février 1962.

Elle revient le 23 mars 1962, toujours en pré-coma hépatique, lequel va évoluer cette fois de façon irréversible.

Aucune exploration sérieuse de la glyco-régulation n'a pu être faite. Elle sort le 7 avril 1962, sur la demande de la famille dans un état pré-mortem.

— *Conclusions* : L'évolution trop rapide n'a pas permis d'étudier la glyco-régulation à distance.

Dès l'arrêt de la corticothérapie, la glycosurie disparaît. L'insulinothérapie est rapidement supprimée. Seule persiste une hyperglycémie post-prandiale.

C'est un diabète stéroïde vrai, dans la constitution duquel la cirrhose éthylique est un facteur non négligeable.

OBSERVATION 7

Madame Gon... Joséphine, soixante et un ans, tireuse à la Halle aux vins, nous est adressée par le Docteur GRUPPER, le 25 septembre 1958, pour un diabète stéroïde après corticothérapie prolongée d'un pemphigus.

— Pas de diabète familial.

— Obésité familiale (une sœur) et elle-même a pesé jusqu'à 70 kg pour 1,41 m (+ 90 %).

— A l'entrée : 52,4 kg (+ 22 %).

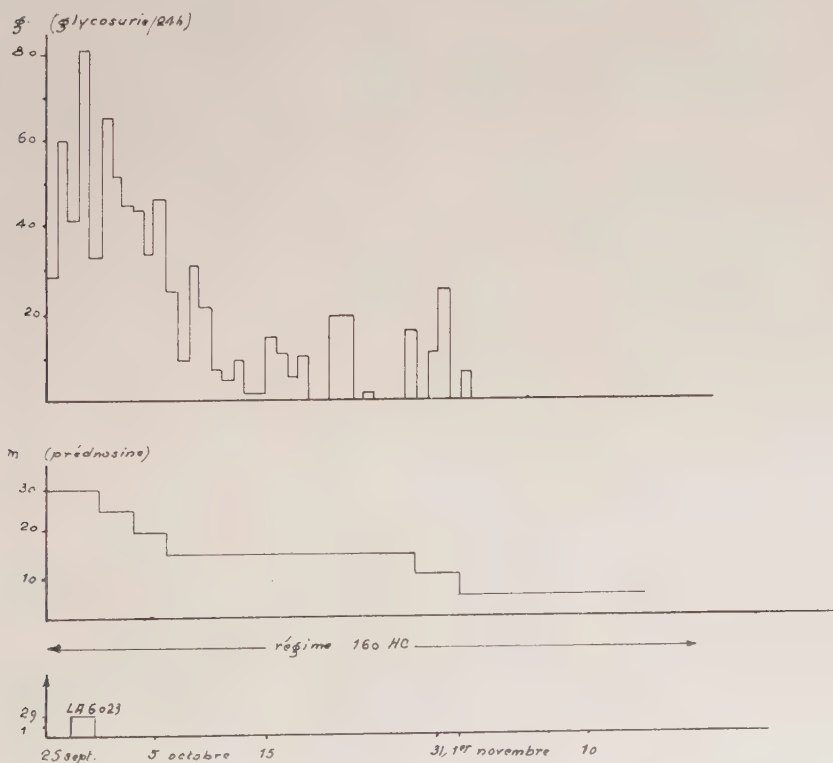
— Ethylisme chronique.

Le pemphigus a été découvert en juillet 1957.

Traitement continué depuis septembre 1957 par prednisone : 40 mg par jour en moyenne les neuf premiers mois.

Puis en juin 1958, à l'occasion d'une poussée bulleuse : 100 mg par jour avant l'entrée.

Diabète découvert en août 1958, soit environ après un an de corticothérapie à doses assez importantes (15 g en tout).



Examen : foie débordant de un travers de doigt, et quinze jours après l'entrée, ictère léger, attribué à l'inoculation possible de la maladie par une perfusion de plasma faite à l'Hôpital Saint-Louis en juillet 1958.

Avant l'entrée :

- glycémies entre 1,20 et 1,50 g par litre ;
- glycosuries à 30 g par vingt-quatre heures environ.

A l'entrée :

- prednisone : 25 mg par jour ;
- glycosurie : 28 g par vingt-quatre heures ;
- traitement : simple régime à 160 g H.C.

On va réduire la corticothérapie au minimum, permettant d'éviter l'apparition d'une poussée bulleuse.

La glycosurie est variable : 40-50 g par vingt-quatre heures.

Le 6 octobre 1958 :

- la corticothérapie est réduite à 15 mg par jour ;
- la glycémie est de 1,04 g par litre ;
- la glycosurie diminue nettement : 10 g par vingt-quatre heures environ.

Le 28 octobre 1958, on fait un cycle glycémique :

	0,60	1,45	1,16	2,13	1,97	2,01	0,60
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S: Tr		0	0	++++	++++	++++	0

Le 29 octobre 1958, réduction de la prednisone à 10 mg par jour. Les glycosuries sont nulles ou intermittentes et minimes.

Le 3 novembre 1958, nouvelle réduction de la prednisone à 5 mg par jour.

Le 9 novembre 1958, un deuxième cycle glycémique est fait, montrant une tolérance hydrocarbonée revenue à la normale :

	0,76	1,45	0,84	1,04	1	0,92	0,76
	0	0	0	0	0	0	0
S:	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h

La malade sort le 10 novembre 1958. Son traitement comporte un régime à 160 H.C., sans sel, avec 5 mg de prednisone par jour.

Son médecin traitant est contacté en septembre 1962. Il nous apprend que sa malade est toujours sous corticothérapie (10 mg par jour de prednisone), qu'il n'y a pas de glycosurie et que la glycémie à jeun est normale (0,80 g par litre).

— *Conclusions* : Diabète stéroïde presque complètement corrigé par la réduction de la corticothérapie. Les glycémies à jeun sont normales. Il eût été intéressant de faire un cycle glycémique ou une épreuve d'H.G.P. par la suite, pour vérifier la régression totale des troubles malgré l'obligation du traitement continu par la prednisone.

On pourrait introduire chez cette malade la notion de seuil diabétique des corticoïdes. Malgré une dose de 5 mg de prednisone par jour, les glycosuries disparaissent.

En 1962, elle reçoit continuellement 10 mg par jour.

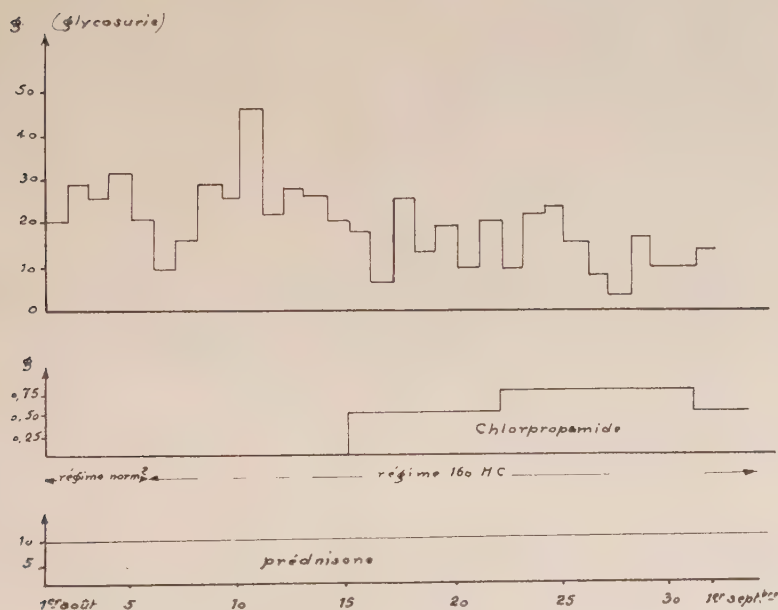
Sa glycémie est normale et il n'y a pas de sucre dans les urines.

OBSERVATION 8

Madame Duc... Madeleine, quarante ans, ex-mécanicienne, entre dans le Service le 31 juillet 1961, adressée par le Docteur GRUPPER, pour diabète après corticothérapie pour une *dermatomyosite*.

Antécédents :

- Pas de diabète familial.
- Mal de Pott en 1954.
- Obésité personnelle : a pesé 66 kg pour 1,47 m en 1957 (+ 34 %).
- Obésité actuelle : 42,5 kg (— 12 %).



Histoire :

Le diabète a été découvert en octobre 1960 (polydypsie). La glycémie est alors de 3,60 g par litre ; donc après deux ans de corticothérapie ininterrompue à la dose moyenne de 10 mg par jour de prednisone (soit, au total, environ 8 g).

Un essai de substitution de la prednisone par des antipaludéens a échoué, obligeant à poursuivre la corticothérapie. Une tentative de traitement du diabète par le BZ 55 a également échoué.

A l'admission :

— La glycémie à jeun est de 1,16 g par litre.

— La glycosurie : 20 à 30 g par jour.

Le régime hypoglycémique seul à 160 H.C. ne suffit pas à corriger les troubles. On y adjoint 0,50, puis 0,75 g par jour de P 607. Les glycosuries persistent mais sont minimales (cf. *courbe*). Un cycle glycémique est fait avant la sortie, toujours sous prednisone :

	0,56	0,72	1,12	1,69	1,73	1,73	0,84
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	Tr	Tr	Tr	0	++++	0	Tr

La tolérance hydrocarbonée n'est donc pas très perturbée.

La malade sort le 1^{er} septembre 1961, avec un traitement comportant le régime à 160 H.C. et du P 607 : 0,50 g par jour.

Elle est revue en octobre 1961. Elle reçoit toujours 10 mg par jour de prednisone et 0,50 g de P 607.

Les glycosuries sont nulles et les glycémies à jeun de 0,70 et 0,60 g par litre.

Des renseignements ont été pris sur la malade en septembre 1962. La corticothérapie est identique. Le P 607 est toujours administré, mais à la dose de 0,75 g par jour.

La glycémie à jeun est de 0,62 g par litre.

La glycosurie est de 4,5 g par jour.

— *Conclusions* : Diabète stéroïde assez bien équilibré par les sulfamides. La dermatose chronique dont souffre cette malade nécessite une corticothérapie continue ; il est donc impossible d'apprécier l'évolution du diabète en l'absence de corticoïdes.

OBSERVATION 9

Madame Gro... Anne, soixante-dix ans, ancienne bonne d'enfants, entre dans le Service, le 22 juin 1961, pour diabète après corticothérapie d'une *polyarthrite chronique évolutive* (depuis 1956 sans interruption).

Antécédents :

— Pas d'antécédents familiaux ou personnels notables.

— Obésité antérieure : 75 kg pour 1,55 m (+ 37 %).

— Obésité actuelle : 61,2 kg (+ 13 %).

Histoire :

Le diabète a été découvert le 12 juin 1961, au cours d'un examen systématique des urines. La glycosurie mesurée à ce moment est de 3 g par jour. La glycémie est de 1,58 g par litre.

A l'admission :

L'examen est négatif. On note seulement une hépatomégalie (+ 2 travers de doigt) et les lésions articulaires habituelles de la P.C.E. à un stade avancé.

La glycosurie est nulle, la glycémie est de 1,45 g par litre.

On décide, devant le peu d'importance des troubles glucidiques, de continuer la corticothérapie à partir du 1^{er} juillet 1961 (prednisone : 30 mg, puis 25 mg à partir du 4 août 1961).



Les glycosuries sont nulles jusqu'au 8 août, puis pendant une quinzaine de jours surviennent quelques passages de sucre dans les urines (jusqu'à 33 g par jour).

Le 18 août 1961, on baisse la prednisone à 20 mg par jour.

Le 19 août 1961, devant la persistance de glycosurie, on donne 0,75 g de P 607. Ce traitement est d'emblée efficace ; on diminue la dose, puis on supprime le sulfamide le 8 septembre 1961.

En septembre et octobre 1961, toujours avec 20 mg par jour de prednisone, on ne note que quelques passages insignifiants de sucre dans les urines.

Fin octobre 1961, survient une nouvelle poussée de glycosurie peu importante (21 g par jour maximum). On reprend la sulfamidothérapie selon les mêmes modalités qu'en août; son efficacité est identique. On interrompt ce traitement le 30 novembre 1961.

On tente parallèlement d'interrompre la corticothérapie par voie généralé, lui substituant du quinercyl et des infiltrations intra-articulaires d'hydrocortisone.

Le 9 décembre 1961, on met la malade à un régime alimentaire libre.

Le 15 décembre 1961, la corticothérapie est reprise, l'efficacité du précédent traitement n'étant pas constante. On donne 20 mg par jour de prednisone. Les glycosuries ne réapparaissent pas.

La malade sort le 5 janvier 1962. Son affection rhumatismale est toujours en évolution (V.S. : 120-135). La prednisone est continuée à la dose de 15 mg par jour. Le régime alimentaire comporte simplement une restriction sodée.

— *Conclusions* : Diabète stéroïde minime, ayant bien réagi à la sulfamidothérapie. Il a fini par disparaître malgré la continuation de la corticothérapie à doses modérées (15 à 20 mg/j de prednisone). Mais il n'est pas exclu qu'il puisse réapparaître avec des doses plus élevées.

OBSERVATION 10

Monsieur Lem... Henri, soixante-deux ans, magasinier, entre dans le Service, le 4 janvier 1960, pour *polyarthralgies*.

Antécédents :

- Syphilis en 1920, traitée.
- Ethylisme chronique.
- *Delirium tremens* (1956).
- Obésité antérieure : 87 kg pour 1,69 m en 1940 (+ 35 %).
- Obésité actuelle : 66 kg (+ 3 %).

Histoire :

A l'entrée, l'examen montre une hépatomégalie modérée (foie débordant de un travers de doigt).

On traite le malade d'emblée par la prednisone (30 mg par jour). La recherche de sucre dans les urines est positive. Deux glycémies faites les 7 et 12 janvier 1960 sont rassurantes (0,84 et 0,91 g par litre). Cependant, apparaissent une polyurie et une polydypsie qui obligent à établir des glycosuries quotidiennes et fractionnées.

Malgré une corticothérapie importante, portée à 60 mg par jour le 17 janvier 1960, la glycosurie reste intermittente, ne dépassant pas 15 g par jour, et disparaît totalement à partir du 15 février.

La prednisone, quoique diminuée progressivement, est toujours maintenue et le sera jusqu'au 28 février 1960.

Un cycle glycémique est fait le 22 février 1960.

	0,69	0,80	0,87	0,86	0,59	1,18	0,77
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h
S :	0	0	0	0	0	0	0

Le malade sort le 3 mars 1960. Les polyarthralgies ont disparu. La vitesse de sédimentation est encore un peu accélérée (1 h : 33 — 2 h : 58).

Réhospitalisation, le 7 mars 1960 pour réapparition des arthralgies. La corticothérapie est utilisée jusqu'à la fin avril 1960 (20 mg, puis 10 mg par jour de prednisone) sans la moindre glycosurie.



Fin avril 1960, devant la persistance des douleurs, essai d'un autre traitement associant phénylbutazone et extencilline. Le malade est adressé à la consultation du Docteur RUBENS-DUVAL.

Ce malade est convoqué en septembre 1962. Deux épreuves d'hyperglycémies *per os* sont faites, avant et après administration de 100 mg de cortisone.

Le 17 septembre 1962 :

	0,84	1,00	0,84	0,64	0,52	0,52	0,68
	0	30'	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h 30
S :	0			0			0

Le 19 septembre 1962, après cortisone :

	0,88	1,08	1,12	0,84	0,64	0,68	0,72
	0	30'	1 h	1 h 30	2 h	2 h 30	3 h 30
S :	0			+++			0

— *Conclusions* : Les glycémies après cortisone sont un peu plus élevées, mais tout à fait normales. Il faut surtout noter la présence de sucre dans les urines au milieu de l'épreuve après cortisone.

Ce qui confirme l'impression donnée par l'observation de ce malade, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une simple glycosurie rénale, mise en évidence par les corticoïdes sans hyperglycémie manifeste.

Cette glycosurie se manifeste au-dessus d'un certain seuil de glycémie, lequel serait atteint avec une dose de corticoïde ayant un effet diabétogène suffisant. Au-dessous d'une certaine dose, la glycosurie n'apparaît pas.

OBSERVATION 11

Monsieur Che... Georges, quarante-cinq ans, entre dans le Service, le 9 avril 1962, pour *ictère*.

Antécédents :

Rien de notable, sauf un degré important d'éthylisme chronique essentiellement avant 1956.

Histoire :

L'ictère s'accompagne de signes généraux importants (abattement, hyperthermie). Il s'aggrave très rapidement et évolue vers le coma hépatique. Les signes biologiques confirment l'atteinte hépatique importante. Le malade décède le 17 avril 1962, soit le huitième jour de l'hospitalisation.

La glycosurie n'est constatée que le 11 avril, soit après le début de la corticothérapie par perfusions intra-veineuses d'hémisuccinate d'hydrocortisone : 100 mg, puis 300 mg par jour.

Le 12 avril 1962 :

— glycémie : 1,93 g par litre ; on donne 20 unités I.O.

Le 14 avril 1962 :

— glycémie : 3,42 g par litre ; on donne 40 unités I.O. ;

— glycosurie : 94 g par vingt-quatre heures.

Les 15 et 16 avril 1962 :

— glycémies : 2,41 et 2,65 g par litre ;

— glycosuries : 83 et 14 g par vingt-quatre heures.

— *Conclusions* : La gravité extrême de la maladie n'a pas permis de faire la part de la corticothérapie dans l'éclosion du diabète. L'absence d'antécédents de diabète fait pencher vers le diabète d'origine thérapeutique, mais on ne peut exclure non plus la possibilité de survenue d'un diabète véritable, associé à l'ictère grave, ou révélé et aggravé par lui.

La vérification anatomo-pathologique a révélé que le foie avait histologiquement un aspect de cirrhose.

OBSERVATION 12

Monsieur Del... Pierre, vendeur dans un grand magasin, cinquante-sept ans, est hospitalisé une première fois dans le Service, de juin à août 1956, pour hépatosplénomégalie. Le diagnostic de *leucose myéloïde* est rapidement porté.

Antécédents :

- Asthme découvert en 1937.
- Pas d'obésité antérieure.
- Poids à l'entrée : 68,400 kg pour 1,83 m.
- Pas de diabète familial.

Histoire :

On traite la leucose par le R 261 (Thiocalciran).

Le malade revient le 28 septembre 1956 de la maison de repos où il avait été envoyé, en pleine crise d'asthme.

L'asthme s'était déjà manifesté fin août et on avait institué un traitement comportant la prednisone (20 mg par jour), depuis le 17 septembre 1956.

Pas de glycosurie à l'entrée.

Le diabète est découvert le 4 octobre 1956, soit après dix-sept jours de corticothérapie (360 mg de prednisone). La glycosurie est importante : 229 g par vingt-quatre heures. La glycémie à jeun : 2,61 g par litre, et à 14 heures : 4,35 g par litre.

La corticothérapie, interrompue le 21 octobre 1956, est reprise le 24 du même mois : 15 mg par jour, puis 10 mg par jour du 13 novembre au 13 décembre 1956.

Les glycosuries semblent diminuer, oscillant entre 35 et 80 g par jour ; mais elles persistent à ce niveau.

Le 27 octobre 1956, on utilise un hypoglycémiant de synthèse (2259 R.P.) : 3 g par jour au début, puis jusqu'à 4,50 g par jour. Il semble qu'il y ait une action, car malgré la poursuite de la corticothérapie dans la deuxième quinzaine de novembre, les glycosuries sont nulles. On arrête le 2259 R.P. le 23 novembre 1956. Un cycle glycémique est fait ce jour-là :

	1,49	1,69	2,61	3,26	2,09	1,36
	8 h	12 h	14 h	16 h	22 h	8 h
S :	0	0	+	++++	++++	0

La corticothérapie, arrêtée le 14 décembre, est reprise le 17 décembre 1956 (prednisone : 30 mg par jour). Pas de glycosurie ce jour-là. Quatre glycémies sont faites :

2,13	1,65	1,89	2,01
8 h 30	12 h 30	14 h 30	16 h 30

Le 18 décembre, la glycosurie est de 135 g et sera encore plus importante les jours suivants. Quatre glycémies sont faites également :

1,45	2,41	2,57	2,82
8 h	12 h	14 h	16 h

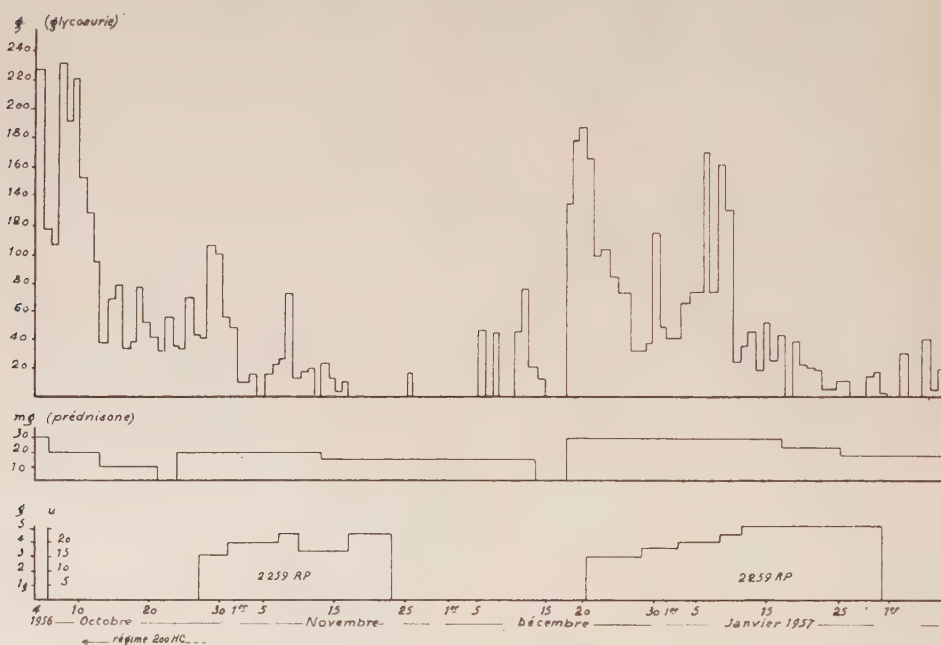
prouvant nettement l'aggravation du diabète.

Avant de reprendre aussi le 2259 R.P., on fait une autre série de quatre glycémies le 21 décembre 1956.

Premier jour de ce traitement :

1,93	2,17	2,98	3,35
8 h	12 h	14 h	16 h

Trois grammes de 2259 R.P. initialement sont, insuffisants, on augmente la dose quotidienne jusqu'à 5 g, tandis qu'on réduit progressivement la prednisonne.



Du 20 janvier au 16 février, les glycosuries sont minimales et intermittentes.

Arrêt du 2259 R.P. le 1^{er} février 1957.

Arrêt de la prednisonne le 8 février 1957.

Deux séries de 4 glycémies sont faites les 31 janvier et 1^{er} février 1957.

31 janvier :

1,65	1,93	2,17	1,97 : dernier jour 2259 R.P.
------	------	------	-------------------------------

1^{er} février :

1,77	2,45	2,33	2,86 : régime 200 H.C. seul
8 h	12 h	14 h	16 h

Les glycémies redeviennent plus importantes dès l'arrêt de la sulfamidothérapie.

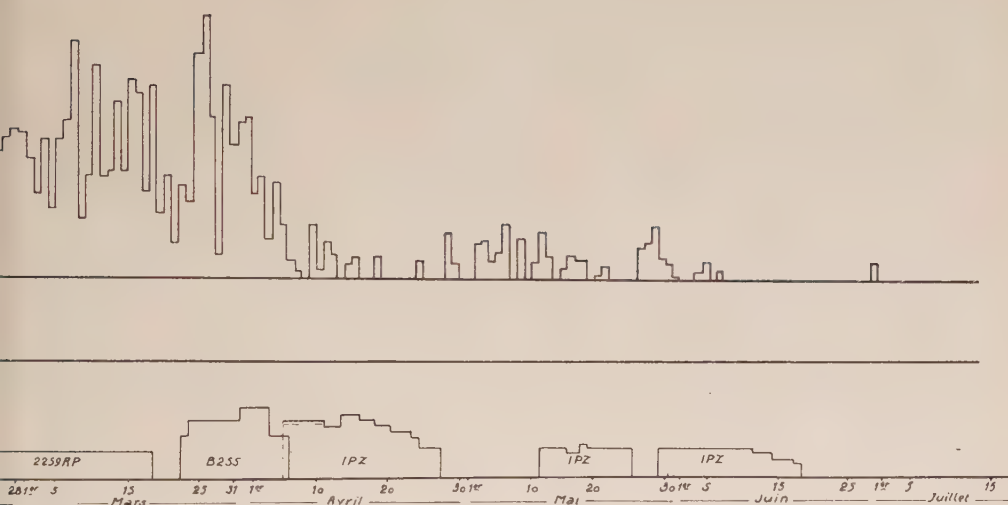
Le R 261 est de nouveau utilisé en février 1957, mais en dehors de toute corticothérapie, les glycosuries redeviennent massives (80 à 100 g par jour), dès le 20 février 1957.

Un cycle glycémique est fait le 21 février 1957 :

	2,05	3,34	2,37	2,45	3,66	2,13
	8 h	12 h	14 h	16 h	22 h	8 h
S :	++	++++	++++	++++	++++	++

Le diabète est toujours aussi intense malgré l'absence de corticoïdes.

On reprend le 2259 R.P. le 22 février 1957, sans aucun résultat. On essaie alors le BZ 55 (5 g par jour) le 22 mars 1957, après arrêt du 2259 R.P. le



17 mars. Les glycosuries sont élevées (près de 200 g le 25 mars), puis semblent régresser modérément.

Le 5 avril 1957, on décide d'utiliser l'insuline-retard : 20 unités, puis 22 unités.

Les glycosuries diminuent, deviennent faibles et intermittentes. L'insuline est arrêtée progressivement, le 27 avril 1957.

Mais les glycosuries réapparaissent. On réintroduit l'I.P.Z. : 10 unités le 12 mai.

Une tentative d'arrêt, le 26 mai, est suivie aussitôt de la reprise de la glycosurie. Enfin, après trois autres semaines d'insulinothérapie, du 29 mai au 18 juin, les glycosuries disparaissent.

Mais l'état du malade s'aggrave sensiblement. Un ictère s'est développé depuis le 19 mai 1957, avec atteinte hépatique manifeste biologiquement.

Au début du mois de juillet, survient une poussée leucémique qui sera fatale au malade, lequel décède le 21 juillet 1957.

— *Conclusions* : Les faits essentiels de cette observation sont, d'une part, l'aggravation du diabète après arrêt de la corticothérapie, d'autre part, la disparition totale des troubles diabétiques après insulinothérapie, quatre mois et demi après l'interruption de la predni-

OBSERVATION	SEXE	AGE	TAILLE	OBESITE ANTERIEURE EN %	OBESITE ACTUELLE	DIAB. FAM.	OBES. FAM.	AFFECT. MOTIVANT CORTICO.	FOIE	CORTI- ADM.
(1)	♂	30	1,70 m	+ 14 %	- 25 %	0	0	péricardite	normal	Corti
(2)	♀	53	1,49 m	?	+ 30 %	0	0	cirrhose éthyl.	+ 5 TD	Pred
(3)	♀	23	1,57 m	0	- 20 %	0	0	hépatite	+ 1 TD	
(4)	♀	58	1,54 m	+ 35 %	+ 18 %	0	0	cirrhose éthyl.	ascite	
(5)	♀	63	1,64 m	+ 40 %	+ 5 %	0	0	cirrhose éthyl.	ascite	
(6)	♀	56	1,58 m	+ 35 %	+ 32 %	0	père fille	cirrhose éthyl.	ascite	
(7)	♀	61	1,41 m	+ 90 %	+ 22 %	0	une sœur	pemphigus	+ 1 TD	
(8)	♀	40	1,47 m	+ 34 %	- 12 %	0	0	dermato- myosite	+ 1 TD	
(9)	♀	70	1,55 m	+ 37 %	+ 13 %	0	0	PCE	+ 2 TD	
(10)	♂	62	1,69 m	+ 35 %	+ 3 %	0	0	Rhum. subaigu	+ 1 TD	
(11)	♂	45	1,63 m	+ 16 %	?	0	0	ictère grave	+ 2 TD	Hémis- d'hy- corti
(12)	♂	57	1,83 m	0	- 9 %	0	0	leucémie myéloïde	+ 2 TD	Pred

Sous le terme d'obésité antérieure, nous entendons le poids maximum du sujet au cours de sa vie, qu'elle qu'en soit la date, exprimé en % par rapport au poids théorique calculé selon la formule de LORENZ :

$$P = T \text{ (cm)} - 100 - \left(\frac{T - 150}{4} \right)$$

sone ; disparition constatée il est vrai trois semaines seulement avant le décès du malade.

Il s'agit donc d'un diabète stéroïde sévère ayant résisté au traitement par les hypoglycémiantes de synthèse et qui a fini par disparaître après insulinothérapie.

TABLEAU I

E LA THER. app.	DOSE TOTALE ADMINISTRÉE du diabète	GLYCOSURIE MAX. EN g/l	GLYCEMIE MAX. EN g/l	TRAITEMENT DU DIABETE	EVOLUTION APRES ARRET EVENTUEL DE LA CORTICOTHERAPIE		
					GLYCOSURIE	CYCLE GLYCEMIQUE	DELAI
	6,4 g	889	3,36	régime : 300 HC insuline dose max. 80 u NPH + 16 u IO	disparue	normal	7 mois
	0,8 g	160	3,69	régime : 200 HC LA 6023 dose max. 3 g insuline IPZ 44 u	"	subnormal	12 jours dcd
	25 mg	28	1,86	régime normal	"	normal	7 jours
n	1,2 g	142	3,24	régime 160 HC SB : 2,50 g	persiste	anormal	-
	1,6 g	173	2,92	régime 200 HC	disparue	anormal	2 mois dcd
	1 g	66	2,74	régime normal insuline IPZ 45 u	"	subnormal	40 jours dcd
n	15 g	81	2,01	régime 160 HC	" (sous corticothérapie continue)	normal	-
ns	8 g	47	1,73	régime 160 HC chlorpropamide 0,75 g	persiste (sous corticothérapie continue)	subnormal	-
ns	40 g	34	1,58	régime 100 HC chlorpropamide 0,75 g	disparue (sous corticothérapie continue)	-	-
	240 mg	17	1,18	régime normal	disparue	normal	7 jours
	100 mg	94	3,42	IO : 40 u	persiste	-	dcd
	400 mg	232	4,35	régime 200 HC 2259 RP : 5 g EZ 55 : 5 g IPZ : 22 u	disparue	-	dcd

Discussion de nos observations

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

TROUBLES OBSERVÉS

- *La glycosurie*
- *La glycémie*
- *La cétose*

SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT

- *Le régime hypoglucidique*
- *Les hypoglycémiants de synthèse*
- *L'insulinothérapie*

EVOLUTION DU DIABÈTE

- *Chez l'animal*
- *Dans nos observations*

ETIOLOGIE

- *Influence de la dose du corticoïde utilisé*
- *Influence de la durée de la corticothérapie*
- *Influence de la nature du corticoïde utilisé*

FACTEURS FAVORISANTS

- *Antécédents familiaux de diabète*
- *L'obésité*
- *L'âge*
- *Le sexe*

ROLE DE L'AFFECTION AYANT MOTIVÉ LA CORTICOTHÉRAPIE

CAUSES DE LA FRÉQUENCE DU DIABÈTE STÉROÏDE CHEZ LES HÉPATIQUES

- *Troubles du métabolisme hydrocarboné*
- *Modification de la néoglycogénèse*
- *Rôle du foie dans l'inactivation des hormones stéroïdes*
- *Atteinte pancréatique associée*

FRÉQUENCE GÉNÉRALE DU DIABÈTE STÉROÏDE

Nous analyserons dans ce chapitre les différents caractères du diabète stéroïde, tel qu'il nous apparaît après l'étude de nos observations. Nous confronterons au passage notre point de vue avec celui des auteurs qui se sont déjà penchés sur cette question. Les affections hépatiques jouent, à notre avis, un rôle important dans l'étiologie de ce diabète ; c'est un point essentiel de notre discussion.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Dans 10 observations sur 12, la découverte du diabète stéroïde est fortuite et due à la recherche systématique d'une glycosurie. Les 2 cas restants (*obs. n° 1 et 8*) furent décelés parce que les malades mentionnaient, l'un une polyurie et une polydipsie, l'autre une simple polydipsie. La rareté de manifestations prodromiques n'est pas l'apanage de ce diabète. La diabète sucré commun est bien souvent diagnostiqué à la suite d'un examen d'urines de routine. Il ne s'agit donc pas d'un caractère bien particulier au diabète stéroïde.

TROUBLES OBSERVES

• LA GLYCOSURIE (*Tableau II*)

La glycosurie est évidemment le signe le plus constant. Dans notre série d'observations, elle n'est pas très importante, sauf dans le cas particulier d'un diabète sévère avec cétose où elle a atteint 889 g/24 h (obs. n° 1). Dans les autres observations, la glycosurie moyenne reste inférieure à 100 g/24 h et dans la moitié des cas est inférieure à 50 g/24 h.

• LA GLYCÉMIE

Une hyperglycémie a été notée dans 11 de nos observations. Mais nous insistons sur le fait qu'elle n'est pas toujours décelable à jeun. Dans le Service du Professeur AZERAD, trois procédés sont utilisés pour apprécier la tolérance hydrocarbonée d'un sujet :

1) *L'épreuve d'hyperglycémie per os*, selon la technique habituelle.

2) *Le cycle glycémique nycthéméral* est beaucoup plus employé.

Pour le Professeur AZERAD, il apporte d'aussi utiles renseignements que l'épreuve d'hyperglycémie, sur la tolérance aux hydrates de carbone, d'un sujet. En effet, l'hyperglycémie pathologique se manifeste, non pas après une charge en glucose, mais après un repas comportant naturellement une certaine quantité de glucides. Les glycémies sont dosées le matin à jeun, à 8 h, à 9 h 30, après le petit déjeuner, à 12 h et 14 h 30, avant et après le déjeuner, à 18 h et 20 h, avant et après le dîner, enfin à 8 h le lendemain matin.

3) Parfois, deux dosages seulement sont effectués, avant et après un repas, en général à 8 h et 9 h 30 ; ils suffisent dans bon nombre de cas à démasquer une diminution de la tolérance aux glucides, le repas équivalant à une charge en sucres.

Ainsi, dans l'observation n° 3, la glycémie à jeun est normale (0,54 g/l); le cycle glycémique ne montre qu'une glycémie au-dessus de la normale, celle de 20 h, après le dîner (1,86 g/). De même dans deux autres observations (obs. n°s 7 et 8), les glycémies sont normales à jeun.

OBS.	Glycos.max. en g/24h.	Glycos.moy. en g/24h.	Sup. à 100 g	Entre 50 et 100 g	Inf. à 50 g
1	889	587	+		
2	160	57		+	
3	28	11			+
4	142	66		+	
5	173	72		+	
6	66	25			+
7	81	46			+
8	47	25			+
9	34	13			+
10	17	4			+
11	94	94		+	
12	232	88		+	
			1	5	6

Tableau II : Glycosuries maximum et moyenne en g/24 h
avant traitement du diabète

Enfin, dans une observation (obs. n° 10), la glycémie a toujours été normale. Une glycosurie très modeste a été le seul trouble observé. Celle-ci n'a d'ailleurs pas obligé à modifier la corticothérapie en cours et a disparu spontanément, malgré la poursuite du traitement par les corticoïdes.

Cette observation laisserait supposer que les gluco-corticostéroïdes ont une action sur la fonction rénale.

Nous verrons plus loin, dans notre chapitre consacré à l'action des gluco-corticoïdes sur le métabolisme glucidique, les explications actuelles du mécanisme de la glycosurie provoqué par ces hormones.

• LA CÉTOSE

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer sa rareté dans le diabète stéroïde d'origine thérapeutique. Deux observations de diabète stéroïde avec cétose, extraites de la littérature, semblent intéressantes sur ce point.

OBS.	Glycémie max.	Glycémie à jeun
1	3,36	3,36
2	3,69	2,14
3	1,86	0,54
4	3,59	2,75
5	2,92	1,87
6	2,74	2,74
7	2,01	0,60
8	1,73	0,56
9	1,58	1,58
10	1,18	1,18
11	3,42	1,93
12	4,35	2,61

Tableau III : Glycémies maximum et à jeun observée avant traitement du diabète

La première est rapportée par R. BERNARD et coll. [9] : il s'agit d'un cas de « diabète aigu cortisonique », au cours d'une pneumopathie grippale, chez un garçon de quatorze ans traité pour une deuxième poussée de rhumatisme articulaire aigu. Ce diabète a évolué vers le pré-coma et a nécessité réhydratation et insulinothérapie. Les troubles se sont atténués rapidement et, quatre mois après, la tolérance hydrocarbonée est trouvée normale (épreuve d'hyperglycémie provoquée). Les auteurs, essayant d'expliquer la sévérité de ce diabète, insistent sur la coïncidence d'apparition de ce diabète, avec la pneumopathie virale, et se demandent si le *virus grippal* a pu avoir une action fâcheuse sur les cellules des îlots de Langerhans.

La deuxième observation de diabète avec cétose est rapportée par THIODET et coll. [72]. Elle concerne un petit Nord-Africain atteint de leucose aiguë. La survenue d'un tel diabète fait discuter aux auteurs de cette observation, la possibilité d'un *envahissement leucosique du pancréas*.

Un seul des malades de notre série a développé une cétose (obs. n° 1). Ce sujet recevait des doses moyennes de cortisone (200 mg/j) pour une péricardite d'étiologie imprécisée, certainement virale. Plusieurs facteurs favorisants seraient à retenir :

- *Le jeune âge* du malade (trente ans) dont la tolérance aux hydrates de carbone est très diminuée ; l'hyperglycémie est élevée à jeun (3,36 g/l) ; la glycosurie est impressionnante avant l'insulinothérapie : près de 600 g par jour en moyenne (maximum : 889 g/24 h), dépassant largement la ration alimentaire quotidienne de glucides.
 - *Le poids et l'amaigrissement* récent sont des facteurs non négligeables. Ce malade, d'un poids légèrement supérieur à la normale deux ans avant son diabète (+ 14 %), pèse à son admission 48,6 kg pour une taille de 1,70 m, soit 25 % au-dessous de son poids idéal.
 - *La nature du corticoïde* ne semble pas déterminante dans ce cas. La cortisone était utilisée à des doses peu importantes ; son pouvoir diabétogène est inférieur à celui de la prednisone.
 - *La péricardite virale* joue-t-elle un rôle ? Comme R. BERNARD, peut-on penser qu'une affection virale, quel que soit son lieu d'élection, puisse également atteindre simultanément le pancréas endocrine ? Cela paraît difficile à démontrer dans l'état actuel de nos connaissances.
-

SENSIBILITE AU TRAITEMENT

• LE RÉGIME HYPOGLUCIDIQUE

Il n'a pas été appliqué dans 4 cas :

- Obs. n° 3 : hépatite et diabète minime.
- Obs. n° 6 : cirrhose avec dénutrition.
- Obs. n° 10 : simple glycosurie.
- Obs. n° 11 : coma hépatique, perfusions I.V.

OBS.	Régime	Résultat
1	300 HC	Echec
2	200	"
4	160	"
5	200	"
7	160	"
8	160	"
9	100	"
12	200	"

Tableau IV

Un régime a été prescrit dans les 8 autres cas. La teneur en glucides de ce régime a varié selon les conditions cliniques :

- régime à 300 H.C. dans 1 cas : obs. n° 1 ;
- régime à 200 H.C. dans 3 cas : obs. n°s 2, 5 et 12 ;
- régime à 160 H.C. dans 3 cas : obs. n°s 4, 7 et 8 ;
- régime à 100 H.C. dans 1 cas : obs. n° 9.

Dans chacun de ces cas, le régime a été prescrit pendant une certaine période sans aucune autre thérapeutique antidiabétique. Dans

les 8 cas, cette tentative d'équilibration du diabète par le seul régime hypoglycémique s'est soldée par un échec. Certes, le nombre de cas dont nous pouvons faire état est minime ; il semble néanmoins, d'après nos résultats, que le diabète stéroïde soit moins sensible que le diabète commun au régime alimentaire.

• LES HYPOGLYCÉMIANTS DE SYNTHÈSE

Ils ont été utilisés de façon suffisamment prolongée chez 5 malades (*Tableau V*). Les résultats sont les suivants :

Deux échecs :

- *Obs. n° 2* : après quatorze jours de traitement.
- *Obs. n° 12* : échec après une tentative ayant semblé équilibrer le diabète sous corticothérapie ; aggravation du diabète après arrêt de la prednisone, dont le 2259 R.P., puis le B.Z.55 n'ont pu venir à bout.

OBS.	Teneur en gluc. du Rég.	Hypoglycémiant de synthèse dose maximum	Insuline dose max.
1	300 HC		NPH 80u IO 16u
2	200 HC	LA6023 2g	IPZ 44u
3	Normale		
4	160 HC	SB 2,5 g	
5	200 HC		
6	Normale		IPZ 45u
7	160 HC	Essai 2j de LA6023	
8	160 HC	P 607 0,75g	
9	100 HC	P 607 0,75g	
10	Normale		
11	(perf.)		IO 40u
12	200 HC	2259 RP 5g BZ55 5g	IPZ 22u

Tableau V : Traitement du diabète avec indication pour les hypoglycémiant oraux et l'insuline de la dose maximum administrée

Dans ces 2 cas, l'insulinothérapie a été nécessaire.

Dans 3 autres cas, les hypoglycémiantes ont paru *efficaces* :

- *Obs. n° 4* : le S.B. a fait disparaître à deux reprises une glycosurie persistante, malgré l'arrêt de la corticothérapie.
- *Obs. n° 8* : le chlorpropamide a réduit considérablement la glycosurie, mais sans la faire disparaître complètement.
- *Obs. n° 9* : le chlorpropamide a fait disparaître rapidement, à deux reprises, une glycosurie modérée. Il a même permis le rétablissement d'un régime normal sans que reparaisse la glycosurie.

L'efficacité des hypoglycémiantes semble donc réelle dans le diabète stéroïde, d'après notre série peu importante d'observations ; mais comme dans le diabète commun, l'insulinothérapie est parfois nécessaire.

• L'INSULINOTHÉRAPIE

Elle a été jugée nécessaire dans 5 cas :

- *Obs. n° 1* : c'est un diabète avec cétose persistant après arrêt de la corticothérapie, donc une indication formelle d'insulinothérapie dans l'immédiat ; la dose de départ (40 U NPH) est insuffisante, on augmente l'insuline jusqu'à 80 U NPH + 16 U d'IO (insuline ordinaire). L'efficacité du traitement permet presque aussitôt de réduire les doses d'insuline dont la suppression progressive se fait en trois semaines.
- *Obs. n° 2* : l'insulinothérapie est instituée à la suite de l'échec du traitement par un sulfamide (LA 6023). La corticothérapie étant poursuivie (40, puis 30 mg/j de prednisone), la glycosurie ne cède toujours pas malgré 40 à 44 U d'IPZ. Elle ne décroche que lorsque la dose quotidienne de prednisone est abaissée à 10 mg ; dès lors, on peut diminuer, puis supprimer l'insuline.
- *Obs. n° 6* : la malade, hospitalisée pour équilibration de son diabète, recevait avant son entrée 45 U d'IPZ par jour. La corticothérapie est réduite progressivement, ainsi que l'insuline ; la glycosurie disparaît le sixième jour. Après arrêt de la prednisone, l'état de la malade, traitée pour une cirrhose, s'aggrave, obligeant à reprendre rapidement une corticothérapie par voie veineuse (hémisuccinate d'hydrocortisone, 100 mg/j). La glycosurie refait son apparition, le besoin en

insuline croît de 16 à 24 U. Dès la suppression des perfusions, les glycosuries s'annulent et l'insuline peut être enfin diminuée et arrêtée.

- *Obs. n° 11* : coma hépatique rapide, il est nécessaire de perfuser le malade ; le diabète est assez sévère (glycémie : 3,42 g/ ; glycosurie : 94 g/j), on ajoute l'insuline au liquide de perfusion (40 U d'IO).
- *Obs. n° 12* : l'insulinothérapie est décidée après échec du traitement par les sulfamides hypoglycémiants. Supprimée trop rapidement deux fois, la glycosurie réapparaît. Dans une troisième période, malgré l'annulation rapide de la glycosurie, l'insuline est maintenue quelques jours à la même dose de départ (10 U IPZ), puis réduite très lentement.

Conclusion : en dépit de l'opinion de nombreux auteurs estimant le diabète stéroïde insulino-résistant, en accord avec R. BAQUET [5], nous n'avons pas rencontré de difficultés majeures à traiter ce diabète par l'insuline. Par contre, la sulfamidothérapie paraît plus facilement en défaut (2 échecs pour 3 succès), et dans ces cas, l'insuline dut être utilisée et les doses employées ont été modérées, ne dépassant pas en général 50 unités par jour. Il ne semble pas y avoir d'insulino-insensibilité.

EVOLUTION DU DIABETE

• CHEZ L'ANIMAL

Un caractère essentiel du diabète stéroïde expérimental de l'animal est d'être *transitoire* ; la tolérance aux glucides revient à la normale, dans un délai plus ou moins long après l'arrêt de la corticothérapie.

• DANS NOS OBSERVATIONS

a) *L'observation n° 11* est à mettre à part, car la corticothérapie a été poursuivie jusqu'à la mort du malade et il a été impossible de se rendre compte de l'évolution du diabète.

OBS. et maladie	Glycosurie	Cycle glycém.
7 pemphigus	disparue	normal
8 dermatomyos.	persiste	subnormal
9 P.C.E.	disparue	-

Tableau VI

b) Dans 3 cas (*Tableau VI* : obs. n°s 7, 8 et 9), la corticothérapie a été également administrée de façon continue, mais l'évolution ayant été plus prolongée que dans l'*observation n° 11*, des constatations intéressantes ont pu être faites :

- *Obs. n° 8* : le diabète a persisté, comme on pouvait s'y attendre, en même temps qu'on poursuivait la corticothérapie ; à noter que ce diabète paraît s'être équilibré assez aisément par la suite par le chlorpropamide.

— Dans les 2 autres observations de ce groupe (*obs. n^{os} 7 et 9*) : malgré la continuation de la corticothérapie, la glycosurie a disparu, bien qu'il n'y ait ni régime, ni traitement ; et même dans l'*observation n^o 7*, on a pu vérifier que le cycle glycémique des vingt-quatre heures a été trouvé normal.

Le 9 novembre 1958 :

	0,76	1,45	0,84	1,04	1	0,92	0,76
Glycosurie :	0	0	0	0	0	0	0
	8 h	9 h 30	12 h	14 h 30	18 h	20 h	8 h

OBS. et maladie	Glycosurie	Cycle glycém.	Délai
1 péricard.	disparue	normal	7 mois
2 cirrh.	"	subnormal	12 jours
3 ictère	"	normal	7 jours
4 cirrh.	persiste	anormal	-
5 cirrh.	disparue	anormal	2 mois
6 cirrh.	"	subnormal	40 jours
10 P.C.E.	"	normal	7 jours
12 leucose	"	-	-

Tableau VII

c) Dans les 8 autres cas (Tableau VII) : la glycosurie a disparu 7 fois. Elle n'a persisté que dans 1 cas (*obs. n^o 4*) ; en effet, l'état diabétique a duré jusqu'au décès de la malade, malgré l'arrêt de la corticothérapie. On peut, dans ce cas, formuler l'hypothèse que le diabète était préexistant et qu'il a été favorisé par la cirrhose, dont était atteinte cette malade, et révélé par la corticothérapie.

Dans l'*observation n° 12*, on a l'impression que le diabète est devenu permanent. En fait, la glycosurie redevient nulle en quatre mois. On ne peut donc s'empresse d'affirmer un tel diabète.

Les courbes d'hyperglycémie ou les cycles glycémiques sont normaux dans 3 cas (*obs. n°s 1, 3 et 10*). Ils sont légèrement anormaux dans 3 cas (*obs. n°s 2, 5 et 6*) et ce, chez des malades cirrhotiques, raison déjà suffisante pour découvrir des anomalies de la tolérance hydrocarbonée.

— *Conclusions* : dans l'ensemble et conformément à l'expérimentation animale, nous ne pouvons pas dire que nous ayons obtenu de façon certaine un diabète permanent après corticothérapie. Bien plus, même en continuant la corticothérapie, il n'est pas impossible que le diabète puisse guérir (adaptation pancréatique).

ETIOLOGIE DU DIABETE STEROÏDE

• INFLUENCE DE LA DOSE DU CORTICOÏDE UTILISÉ

A première vue, l'importance de la dose ne semble pas jouer un rôle significatif dans le développement du diabète stéroïde. Nos malades ont reçu, en général, une dose quotidienne de 10 à 50 mg de prednisone.

Mais la dose doit être un facteur non négligeable *chez un même sujet*. En effet, chez certains malades, il apparaît clairement que les troubles de la glycorégulation se révèlent au-dessus d'une dose précise de corticoïde et disparaissent au-dessous de cette dose :

- *Obs. n° 10* : le malade reçoit au début 30 mg par jour de prednisone ; la glycosurie est nulle ; devant l'augmentation des arthralgies, on augmente la dose de 30 à 60 mg par jour, provoquant l'apparition de sucre dans les urines (sans hyperglycémie). Après amélioration, on diminue progressivement la corticothérapie ; la glycosurie disparaît lorsque la dose atteint 20 mg par jour. On peut donc situer l'apparition des troubles lorsque la dose de prednisone est à 30 mg par jour.
- *Obs. n° 7* : cette observation illustre le cas où la *diminution de la dose suffit pour faire disparaître le diabète*. La malade est atteinte de pemphigus et doit recevoir de la prednisone en permanence. A son entrée, elle prend 30 mg par jour. Le diabète est simplement traité par le régime hypoglucidique. La corticothérapie est réduite progressivement, faisant disparaître la glycosurie. A 5 mg par jour, la tolérance hydrocarbonée est normale ; elle sort avec ce traitement. On apprend par la suite qu'elle est toujours sous prednisone (10 mg par jour) sans aucune manifestation diabétique.

J. BERNARD [8] ne signale pas de déséquilibre fréquent de la tolérance hydrocarbonée dans les hémopathies malignes traitées par des doses très importantes de prednisone ; le diabète est rare dans les leucoses ainsi traitées, mais il s'agit d'observations de sujets jeunes

pour la plupart. Cet auteur estime que la fréquence du diabète stéroïde est davantage liée à la *longue durée* du traitement qu'à l'importance de la dose quotidienne.

Ce n'est pas l'opinion de SCHUBERT et coll. [66] qui signalent (sur 214 sujet soumis à la corticothérapie) que la glycosurie apparaît dans 3,4 % des cas lorsque la dose quotidienne moyenne de prednisone est inférieure à 20 mg, et dans 27,8 % des cas, si elle est comprise entre 50 et 100 mg.

OBS.	Dose moyenne par jour	Durée jusqu'à découverte du diabète	1 an et +	0 à 60 jours
1	cortisone 200 mg	33 jours		+
2	prednisone 50 mg	19 jours		+
3	prednisone 25 mg	1 jour		+
4	prednisone 5 mg ?	1 an	+	
5	prednisone 40 mg	40 jours		+
6	prednisone 30 mg	2 mois		+
7	prednisone 40 mg	1' an	+	
8	prednisone 10 mg ?	2 ans	+	
9	prednisone 30 mg	5 ans	+	
10	prednisone 30 mg	8 jours		+
11	hémisucc. 100 mg	1 jour		+
12	prednisone 20 mg	18 jours		+
	dose moy. prednisone : 28 mg		4	8

Tableau VIII : Doses moyennes journalières de corticoïdes administrées avant la découverte du diabète et durée de la corticothérapie avant la découverte du diabète

• INFLUENCE DE LA DURÉE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

D'autres auteurs ayant comme J. BERNARD l'expérience de la corticothérapie au long cours, ne voient pas en la durée une circonstance particulièrement favorisant à l'éclosion d'un diabète stéroïde (DE SÈZE [68], TURIAF [77]).

Dans notre série, 4 sujets ont reçu des corticoïdes pendant un an ou plus (jusqu'à cinq ans), et 8 pendant un à soixante jours avant la découverte du diabète.

Il semble donc que le diabète apparaît plus volontiers dans les deux premiers mois d'une corticothérapie. Mais la durée prolongée de celle-ci n'a pas d'influence fâcheuse notable sur la gravité des troubles observés ; dans 2 observations (obs. n^{os} 7 et 9) où le traitement avait été presque continu pendant respectivement un et cinq ans, l'évolution du diabète s'est faite vers la régression.

• INFLUENCE DE LA NATURE DU CORTICOÏDE UTILISÉ

Le produit le plus utilisé, à l'heure actuelle, malgré la mise au point de dérivés plus complexes actifs à doses bien moindres, est la prednisone (appelée également deltacortisone, métacortandracine). La plupart des malades hospitalisés reçoivent ce dérivé. Son action anti-inflammatoire a été très améliorée par rapport à celle du dérivé initial, la cortisone. Mais surtout on a cherché à atténuer certains effets secondaires, en particulier la rétention hydro-saline.

Les modifications apportées ultérieurement à la formule chimique n'ont pas abouti à des améliorations aussi intéressantes, mise à part la réduction de la posologie. L'effet diabétogène mineur, avec la cortisone, est au contraire favorisé par les nouvelles structures chimiques.

L'élément important de la formule de la cortisone et de ses dérivés, déterminant l'activité gluco-corticoïde, est la présence d'un oxygène en position 11 :

- groupement cétone, pour la cortisone et la prednisone ;
- groupement hydroxyl, pour les autres dérivés actuellement utilisés en thérapeutique.

Les autres hormones cortico-surrénales, telles la désoxycorticostérone, l'aldostérone, les androgènes, ont un effet minime ou nul sur les glucides.

Des études comparatives sur les différentes hormones gluco-corticoïdes (RINGLER [64], KNICK [49]) ont révélé expérimentalement que l'effet diabétogène est majoré par les dérivés fluorés. Pourtant, on a

démontré cliniquement que l'un de ces derniers dérivés (9-alpha-fluoro-16-alpha-hydroxyprednisolone) n'est pas plus diabétogène que les dérivés non fluorés (BESSET [11]).

Les deux tableaux suivants, tirés d'une étude récente comparative des dérivés de la cortisone (M. NEUMAN [57]), indiquent les propriétés respectives des différents corticoïdes actuellement utilisés.

TABLEAU IX

Effets secondaires	Cortisone	Hydrocortisone	Prednisone	6 méthyl prednisone	16 méthylène prednisone	Triamcinolone	Décaméthasone	Bétaméthasone	Paraméthasone
Rétention de Na	++	+++	+	0	0	0	+	0	+
Fuite de potassium	++	+++	++	++	+	++	++	+	+
HTA	++	++	+	0	0	0	+	+	0
Stimulation psychique	++	+++	+++	+	+	+	++	+	++
Augmentation de l'appétit et du poids	++	++	++	+	+	-	+++		++
Ulcère gastrique	++	++	+++	+	+	+	++		++
Purpura Echymose	+	+	++	+++		+++	++		+
Hypercorticisme Facès en lune Hirsutisme	++	++	++	++	+	+	+++		++
Diabète	++	++	+++	+	++	+	+		++
Inhibition de la sécrétion d'ACTH	+	+	++	++	+	++	+++		
Ostéoporose	++	++	++	++		+	+	++	

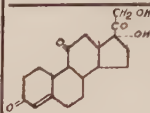
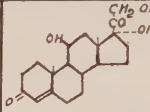
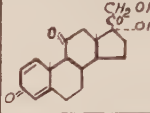
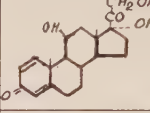
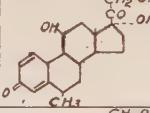
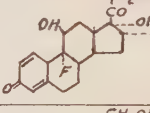
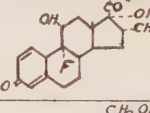
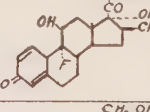
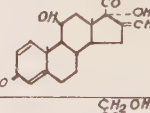
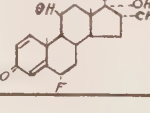
DENOMINATION COMMUNE ET SYNONYME	FORMULE	NOMS DEPOSES
<u>Cortisone</u> Substance E de KENDALL		<u>Cortisone</u>
<u>Hydrocortisone</u> Substance F de KENDALL		<u>Hydrocortisone</u> Cortril
<u>Prednisone</u> Deltacortisone Deltadéhydrocortisone Métacortandraine		Deltacortisone Cortancyl Deltasone Méticorten
<u>Prednisolone</u> Deltadéhydrocortisone Métacortandralone		Hydrocortancyl Deltacortril Ultracorten
<u>Méthyl-prednisolone</u> 6 alpha méthyl-prednisolone		Médrol
<u>Triamcinolone</u> 9 alpha fluoro 16 alpha hydroxy-prednisolone		Triamcinolone Kénacort
<u>Dexaméthasone</u> 9 alpha fluoro 16 alpha méthyl-prednisolone		Dectancyl Décadron Hexadécadrol Millicorten
<u>Bétaméthasone</u> 9 alpha fluoro 16 bêta méthyl-prednisolone		Bétnélan Celestone
16 méthylène prednisolone		Décortilen
<u>Paraméthasone</u> 21 acétate de 6 alpha fluoro 16 alpha méthyl-prednisolone		Haldrons Dilar

TABLEAU X

ACTION ANTI- INFLAMMATOIRE	ACTION MINERALO- CORTICOÏDE	ACTION GLUCO- CORTICOÏDE	EFFET INHIBITEUR SUR L'HYPOPHYSE	POSOLOGIE	
				Dose d'attaque	Dose d'entretien
1	1	1	1	200 à 300 mg par jour	50 à 100 mg par jour
1,25	1,25	1,25	1,25	200 à 300 mg par jour	50 à 100 mg par jour
3 à 5	discrète	3 à 5	3 à 5	40 à 60 mg par jour	10 à 20 mg par jour
3 à 5	discrète	3 à 5	3 à 5	40 à 60 mg par jour	10 à 20 mg par jour
3 à 5	aucune	4 à 6	3 à 5	32 à 48 mg par jour	8 à 24 mg par jour
3 à 5	aucune	4 à 6	3 à 5	32 à 48 mg par jour	8 à 24 mg par jour
25 à 35	aucune	25 à 35	25 à 35	4 à 8 mg par jour	1,5 à 3 mg par jour
25 à 35	aucune	25 à 35	25 à 35	4 à 8 mg par jour	1,5 à 3 mg par jour
1 à 3	très discrète	-	1,25	50 à 80 mg par jour	15 à 30 mg par jour
16 à 35	aucune	-	1,25	16 à 24 mg par jour	4 à 16 mg par jour

FACTEURS FAVORISANTS

On connaît la fréquence du diabète commun chez certains individus prédisposés (diabète familial, obésité...). Nous allons voir si ces facteurs ainsi que l'âge, le sexe ont une influence sur le développement du diabète stéroïde, tel que nous l'avons décrit. Enfin, nous envisagerons les rapports entre l'affection ayant nécessité la corticothérapie et le diabète stéroïde.

	Diabète stéroïde	Diabète commun
Antécédents familiaux de diabète	0	30 %
Obésité antérieure moyenne	+ 33 %	+ 28 %
Obésité à la découverte du diabète	+ 5 %	+ 5 %
Age moyen à la découverte du diabète	51 ans	46 ans
Proportion féminine	66,6 %	55 %

Tableau XI

• ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE DIABÈTE

Aucun de nos malades n'en a signalés. Par contre, dans le diabète non stéroïde, sur 100 malades pris au hasard, la fréquence de ce facteur atteint 30 %.

Nous distinguons l'obésité antérieure, poids maximum du malade au cours de sa vie (exprimée en % par rapport au poids théorique, selon la formule de Lorenz :

$$P = T(\text{cm}) - 100 - \frac{(T - 150)}{4}$$

et l'obésité actuelle, poids du malade au moment de la découverte du diabète.

L'obésité antérieure a pu être connue chez 11 malades ; elle était absente chez 2 d'entre eux ; négligeable chez 2 autres (inférieure à 20 %) ; modérée (entre 30 et 40 %) chez 7 malades ; importante (90 %) chez un seul malade (obs. n° 7). Dans l'ensemble, l'obésité antérieure moyenne est peu différente dans le diabète non stéroïde (+ 28 %).

Au moment de la découverte du diabète, on note une chute de poids. L'obésité « actuelle » est la même dans les deux types de diabète (+ 5 %).

• L'OBÉSITÉ

OBS.	Age	Sexe	Obésité antérieure	Poids actuel
1	30	M	+ 14 %	- 25 %
2	53	F	?	+ 30 %
3	23	F	0	- 20 %
4	58	F	+ 35 %	+ 18 %
5	63	F	+ 40 %	+ 5 %
6	56	F	+ 35 %	+ 32 %
7	61	F	+ 90 %	+ 22 %
8	40	F	+ 34 %	- 12 %
9	70	F	+ 37 %	+ 13 %
10	62	M	+ 35 %	+ 3 %
11	45	M	+ 16 %	?
12	57	M	0	- 9 %
Moy.	51 $\frac{1}{2}$		+ 33 %	+ 5 %

Tableau XII

• L'AGE

Deux malades seulement sont âgés de trente ans ou moins. Le premier a fait un diabète sévère avec cétose, le deuxième, un diabète minime. Ces 2 diabètes ont complètement guéri.

Tous les autres malades ont quarante ans ou plus. On peut en conclure que le diabète stéroïde survient plus volontiers au même âge que le diabète commun (âge moyen à la découverte du diabète : respectivement cinquante et un et quarante-six ans).

• LE SEXE

Huit sujets sur 12 sont du sexe féminin. Mais il semble difficile de conclure sur une série d'observations assez limitée, que le diabète stéroïde est plus fréquent chez la femme.

ROLE DE L'AFFECTION AYANT MOTIVE LA CORTICOTHERAPIE

Dans l'éventail très étendu des indications de la corticothérapie, il en est une sur laquelle les gluco-corticoïdes semblent avoir une action diabétogène plus marquée. Il s'agit des affections hépatiques aiguës ou chroniques, essentiellement les cirrhoses.

Dans les autres domaines de la pathologie, le diabète stéroïde est plus rarement signalé ou rencontré.

Au cours des *dermatoses chroniques* où les corticoïdes, souvent seul agent thérapeutique efficace, sont employés de façon prolongée et à fortes doses, DE GRACIANSKY [34] ne fait pas état de troubles fréquentes de la glyco-régulation. Cependant, HURIEZ [34] signale une *glycosurie simple* dans 2 % des cas traités par l'A.C.T.H., dans 13 % avec la cortisone, et 10 % (sur 500 cas) pour la delta-cortisone.

Jean BERNARD ne constate pas de diabète dans les hémopathies malignes [8]; mais étudiant les propriétés biologiques de la cortisone chez les leucosiques traités par des doses massives de cortisone, on a trouvé que cette hormone provoquait une augmentation rapide et fugace des « métabolites de la série glucidique », surtout une hyperpyruvicémie nette dans tous les cas, sans accumulation de corps cétoniques (DELTOUR [24]).

S. DE SÈZE et N. DEBEYRE [68], sur 416 cas étalés sur dix ans de rhumatismes inflammatoires, n'ont constaté aucun diabète stéroïde vrai.

Dans un premier bilan de la corticothérapie prolongée chez les asthmatiques, J. TURIAF [77, 78] n'avait jamais noté de diabète, ni de modification dans le sens d'une diminution de la tolérance aux sucres, de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Mais en 1963, reprenant l'analyse des risques thérapeutiques de la cortisonothérapie au long cours dans l'asthme à dyspnée continue » (268 cas), il indique 1,5 % de diabète, pourcentage très faible; ce diabète est généralement léger et réductible par la seule diététique.

Par contre, la fréquence des troubles de la glyco-régulation après corticothérapie augmente considérablement dans les hépatites et les cirrhoses.

R. DUPUY et coll. [26, 32] ont étudié le métabolisme glucidique de 12 cirrhoses ascitiques et hépatites aiguës traitées par la delta-cortisone. Ils ont constaté des troubles dans 4 observations sur 12, consistant essentiellement en une glycosurie, sans hyperglycémie constante. L'évolution des troubles est assez capricieuse, mais la glycosurie apparaît vers le cinquième jour. Chez les 4 malades, aucun antécédent diabétique ni personnel ni familial n'est retrouvé ; le diabète disparaît après arrêt de la thérapeutique.

OBS.	Maladie	Cirrhose	Hépatite	Hypertrophie hép. ou ascite
1	péricardite			0
2	cirrhose	+		+
3	hépatite		+	+
4	cirrhose	+		+
5	cirrhose	+		+
6	cirrhose	+		+
7	pemphigus			+
8	dermatomyosite			+
9	P.C.E.			+
10	rhum.sub.fébr.			+
11	ictère grave		+	+
12	leuc.myéloïde			+
		4	2	11

Tableau XIII

VACHON [79, 80] a également analysé les perturbations du métabolisme hydrocarboné chez les cirrhotiques traités par la delta-cortisone. Il a observé, sur une série de 68 malades, 7 glycosuries. Chez 5 sujets, il s'agissait d'un diabète avec hyperglycémie qui nécessita l'utilisation d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiants, et dans 2 cas,

d'une simple glycosurie sans hyperglycémie ; c'est un diabète non acidosique bénin, spontanément réversible après arrêt du traitement sulfamido et insulino-sensible. Mais la comparaison des courbes d'hyperglycémie provoquée, faites avant et pendant le traitement, montre qu'il s'agit, en règle générale, d'un diabète « révélé » par la corticothérapie.

CREUTZFELDT [22] signale que dans la corticothérapie de la cirrhose, il se produit beaucoup plus souvent, et surtout déjà pour un traitement court et à faible dose, un diabète stéroïde. Sur 96 cirrhotiques qui furent traités dans sa clinique pendant deux à trois semaines avec des doses totales moyennes de 300 à 500 mg de prednisone, il a constaté dans 12,5 % des cas, un diabète stéroïde vrai, avec glycosurie et hyperglycémie qui ne persista toutefois qu'exceptionnellement après arrêt de la prednisone.

Tableau XIV

— Cirrhoses éthyliques	25
— Hépatites	3
— Insuffisances respiratoires	13
— Hémopathies malignes et cancers	9
— Maladies infectieuses	7
— Méningites et pleurésies tuberculeuses	12
— Divers	21
Total :	100

Tableau XV

	%	Total
Affections hépatiques traitées	28	100
Affections hépatiques + diabète stéroïde	50	12
Hépatomégalie + diabète stéroïde	90	12

SCHUBERT et coll. [66] ont trouvé, sur un lot de 214 malades, que 45 % des cas de diabète stéroïde extériorisent une atteinte hépatique.

Dans notre série (voir *Tableau XIII*), nous trouvons sur 12 observations, moitié de sujets atteints d'une affection hépatique aiguë ou

chronique (4 cirrhoses et 2 hépatites). Sur les 6 observations de sujets traités pour d'autres maladies que les affections hépatiques, on note pourtant dans 5 cas, une hypertrophie hépatique. L'intoxication alcoolique est avouée dans 1 cas (*obs. n° 10*, antécédent de *delirium tremens*), elle est soupçonnée plus ou moins dans les autres (en raison de la profession par exemple, *obs. n° 7* : tireuse à la Halle aux vins !).

Il faut tenir compte du fait que, dans un service hospitalier non spécialisé, la proportion des malades atteints de cirrhose, essentiellement, est importante par rapport à la totalité des malades recevant des corticoïdes. Effectivement, sur 100 sujets soumis à la corticothérapie (*Tableau XIV*), nous avons dénombré 25 cirrhoses et 3 hépatites. Malgré ce pourcentage élevé (28 %), il apparaît clairement que cette catégorie de malades est plus apte à développer un diabète stéroïde.

CAUSES DE LA FREQUENCE DU DIABETE STEROÏDE CHEZ LES HEPATIQUES

Un fait est bien connu : *l'hépatique est un pré-diabétique*. Sa tolérance aux hydrates de carbone est diminuée.

VACHON et coll. [80] trouvent une fréquence élevée de diabète et d'états pré-diabétiques, plus particulièrement au cours des hépatites chroniques alcooliques, hypertrophiques et anascitiques (77 %).

CREUTZFELDT [22] a déterminé chez 19 cirrhotiques, en comparaison de sujets sains et diabétiques, le coefficient d'assimilation du glucose. Dans près de la moitié des cas, celui-ci est abaissé à des valeurs diabétiques sans qu'on puisse observer d'hyperglycémie à jeun ou de glycosurie. Il s'agit d'un état pré-diabétique.

Il est donc logique que la tolérance déjà diminuée chez l'hépatique, le soit davantage sous corticothérapie.

Les causes de cet état pré-diabétique ne sont pas très bien connues. On fait soupçonner à l'heure actuelle divers facteurs :

- *Un trouble du métabolisme hydrocarboné dans une cellule hépatique insuffisante :*

Il peut s'agir d'une *déficience de la réduction de la libération de glucose* qui survient normalement après une charge en glucides :

- par *diminution de la capacité glycogénolytique du foie* provoquant la *surcharge glycogénique du foie* (MIROUZE [55]) pouvant résulter de la diminution du nombre total de cellules capables d'assurer cette fonction ;
- ou par *diminution de la glycogénoformation*.

- *Une diminution de la fixation par le foie du glucose* du fait d'une *assimilation défectueuse*. C'est un facteur essentiel pour CREUTZFELDT [22], pour les raisons suivantes :

- la moindre augmentation des *lactates et des pyruvates* chez les cirrhotiques est en faveur d'une perturbation de l'assimi-

lation du glucose dans le foie. On ne connaît pas encore le substrat biochimique de ce fait. Peut-être une altération des *activités enzymatiques* dans la cirrhose.

Peut-être un rôle important est-il joué par un *facteur formé dans le foie et renforçant l'activité périphérique de l'insuline*, facteur avancé par LANG, GOLDSTEIN et LEVINE [51]. Ces auteurs ont en effet montré que les tissus périphériques absorbent significativement plus de glucose, avec et sans insuline, chez le chien intact que chez le chien éviscéré. La réduction d'un tel facteur expliquerait pourquoi, après lésion du foie s'accompagnant d'une diminution de la production de glucose par cet organe, on n'observe pas l'hypoglycémie attendue, mais un diabète latent, par suite d'une réduction de l'utilisation périphérique du glucose.

Un autre phénomène est avancé par CREUTZFELDT, s'expliquant par la réduction de ce facteur : la *diminution de la sensibilité à l'insuline*. Ayant effectué des épreuves à l'insuline chez des sujets sains et des diabétiques avec ou sans cirrhose, il constate que chez les cirrhotiques l'hypoglycémie, quinze et trente minutes après l'injection d'insuline, est significativement moindre. Cette diminution de l'action de l'insuline pourrait provenir outre de l'absence du facteur indiqué plus haut, d'une *fixation pathologique de l'insuline* dans le plasma, du fait de la dysprotéïnémie des cirrhotiques.

- On peut faire également intervenir :
 - une diminution de la *transformation* des hydrates de carbone en lipides (amaigrissement);
 - une *augmentation de la néoglycogénèse d'origine protéique*.

TRAISSAC et PORTALIER [74] ont étudié un cas de cirrhose s'étant accompagné d'un diabète stéroïde sévère. Ils ont effectué des ponctions-biopsies hépatiques avant et pendant les manifestations diabétiques et ont constaté sur la dernière, à l'examen histologique, la présence de volumineuses cellules à protoplasme clair.

MIROUZE [55] donne une explication originale de ces modifications histologiques dans son étude sur le diabète stéroïde : il insiste sur l'absence de stéatose et surtout sur la présence d'un très grand nombre de noyaux vacuolaires qui seraient constitués par des « corps glycogéno-formateurs d'origine nucléo-protéique et non glucidique, puisqu'il n'y a pas de glucose dans le noyau ». Ceci témoignerait d'un intense catabolisme azoté.

- Un phénomène n'intervenant pas directement dans le métabolisme glucidique fait entrer en jeu *le rôle du foie dans l'inactivation des hormones stéroïdes* (DE MOOR [56]). Chez les hépatiques, une des

réactions de dégradation du cortisol serait électivement entravée ; cela se traduirait par des signes d'hypercorticisme à des doses ne les donnant pas habituellement.

• Enfin le dernier facteur de cette série, expliquant l'état pré-diabétique du cirrhotique, est l'*atteinte pancréatique associée*. Dans la cirrhose non pigmentaire, éthylique, le pancréas peut également être atteint dans un pourcentage élevé de cas. Histologiquement, on voit des scléroses pancréatiques et des pancréatites chroniques. D'après des études anatomo-pathologiques et cliniques, ces modifications histologiques sont notables dans la moitié ou le tiers des cirrhoses (CREUTZFELDT). Ces altérations seraient la conséquence, pour cet auteur, non seulement de l'hypertension portale, mais également d'une atteinte simultanée du pancréas et du foie par le même agent toxique, c'est-à-dire, en premier lieu, le virus de l'hépatite et l'alcool. Mais la démonstration d'une atteinte grave du pancréas exocrine ne prouve pas la lésion simultanée des îlots de Langerhans. Cependant la répercussion sur la fonction endocrine est probable s'il existe une sclérose étendue du pancréas.

Tous les malades atteints d'une affection hépatique ne font pas un diabète stéroïde, mais il est indéniable que la multiplicité des causes possibles d'altération du métabolisme glucidique, chez eux, favorise l'éclosion de ce diabète.

FREQUENCE GENERALE DU DIABETE STEROÏDE

Elle est difficilement appréciable, en raison de la difficulté d'explorer systématiquement la tolérance hydrocarbonée de *tous* les sujets soumis à la corticothérapie. Cela exclut certainement la découverte d'un nombre non négligeable de troubles glucidiques minimes ou fugaces. La fréquence de la prédisposition au diabète stéroïde est donc impossible à connaître.

La fréquence du diabète stéroïde vrai est elle-même une notion assez imprécise, variable selon les auteurs qui ont cherché à l'établir. Les observations que nous avons recueillies s'étalent sur huit ans (1954 à 1962), période pendant laquelle plusieurs centaines de malades ont bénéficié de la corticothérapie.

Cependant, sur une série de 100 malades traités, il a été noté 4 fois des troubles de la glyco-régulation, chez des sujets présumés non diabétiques (3 hyperglycémies, 1 glycosurie). Nous estimons donc la fréquence du diabète stéroïde à environ 4 %.

SCHUBERT et coll. [66] trouvent une fréquence de 14 % dont les deux tiers concerneraient des glycosuries simples.

HURIEZ [34], nous l'avons vu plus haut, indique 10 % de glycosuries avec la delta-cortisone.

R. DUPUY [26], sur 12 cirrhoses, trouve 4 fois des perturbations du métabolisme glucidique (glycosuries essentiellement), ce qui correspondrait à une fréquence de 25 % dans les cirrhoses seulement.

BOLAND [12], en 1952, situe la fréquence du diabète stéroïde à 1 % (3 cas sur 300). BOOKMAN [14], en 1953, ne relève que 5 cas sur plusieurs centaines de malades.

Ces derniers résultats concernent toutes catégories de malades. Les hépatiques sont beaucoup plus aptes à développer un diabète stéroïde; il faut tenir compte en outre de leur fort degré d'hospitalisation et la proportion importante de tels malades (cirrhose surtout) dans un service de médecine générale.

Il semble raisonnable de conclure que la fréquence générale du diabète stéroïde se situe entre 1 et 4 % des sujets recevant des corti-

coïdes, ce chiffre variant essentiellement avec le recrutement des malades. En effet, cette fréquence est plus importante chez les hépatiques, difficilement appréciable également, correspondant d'après nos résultats à environ 7 %.

La possibilité de survenue d'un diabète stéroïde ne doit pas faire craindre d'utiliser les hormones gluco-corticoïdes, surtout si cette thérapeutique est jugée la seule capable d'assurer l'amélioration clinique ou la guérison du malade.

La correction des troubles apparaissant éventuellement n'offre pas de difficultés particulières et est facilitée, le cas échéant, par la diminution ou la suppression de la corticothérapie.

Cependant, dans les affections hépatiques, la surveillance du sujet doit être un peu plus sévère si la corticothérapie est jugée irremplaçable. Mais, actuellement, il existe d'autres thérapeutiques de la cirrhose ascitique qui permettent d'éviter les corticoïdes si l'on a des doutes sur l'intégrité du métabolisme glucidique du malade.

Effets des gluco-corticoïdes
sur le métabolisme glucidique
(Tentatives d'explication du diabète stéroïde)

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

ACTION DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR L'EXCRÉTION RÉNALE DU GLUCOSE

ACTION DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE PANCRÉAS

EFFET ANTI-INSULINE DES HORMONES GLUCO-CORTICOÏDES

EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR L'UTILISATION PÉRIPHÉRIQUE DU
GLUCOSE

EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LA NÉOGLYCOGÉNÈSE

- *Sur la glycolyse hépatique*
- *Sur l'acide pyruvique*
- *Sur le métabolisme protidique*
- *Sur le métabolisme lipidique et la cétogénèse*

CONCLUSIONS

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU METABOLISME GLUCIDIQUE (10, 42)

Nous insisterons essentiellement sur l'organe fondamental de la glyco-régulation : *le foie*. Son rôle est de maintenir un équilibre entre sa capacité à stocker continuellement du glucose, et sa capacité à le libérer dans le sang.

En effet, il se forme dans le foie du glycogène et la transformation glycogène-glucose est adaptée aux variations de la glycémie. Lorsque la glycémie s'élève, la production de glucose hépatique cesse, le foie le retient ou le stocke sous forme de glycogène. Inversement, en cas d'hypoglycémie, le foie libère un excès de glucose et le prélève, si c'est nécessaire, dans les réserves de glycogène.

Le glucose sanguin ne provient pas seulement de la réserve de glycogène emmagasinée dans le foie à un moment donné, car celle-ci ne durerait que quelques heures. Or, le niveau de la glycémie se maintient pendant le jeûne, malgré une consommation permanente de glucose par les tissus périphériques.

Donc, le glucose ne provient pas seulement des hydrates de carbone de l'alimentation.

Nous allons passer en revue les sources possibles de glucides, et nous en verrons ainsi les sources non glucidiques.

• ALIMENTATION

L'alimentation constitue l'apport essentiel de glucides. Les polysides sont dégradés dans le tube digestif en glucose et également en d'autres sucres : fructose, galactose. Ces glucides traversent la barrière intestinale et sont métabolisés au niveau du foie. Les pentoses aussi rejoignent le cycle du glucose dans le foie.

Ainsi, ces sucres peuvent être mis en réserve sous forme de glycogène dans le foie ou le muscle, et également sous forme de lipides.

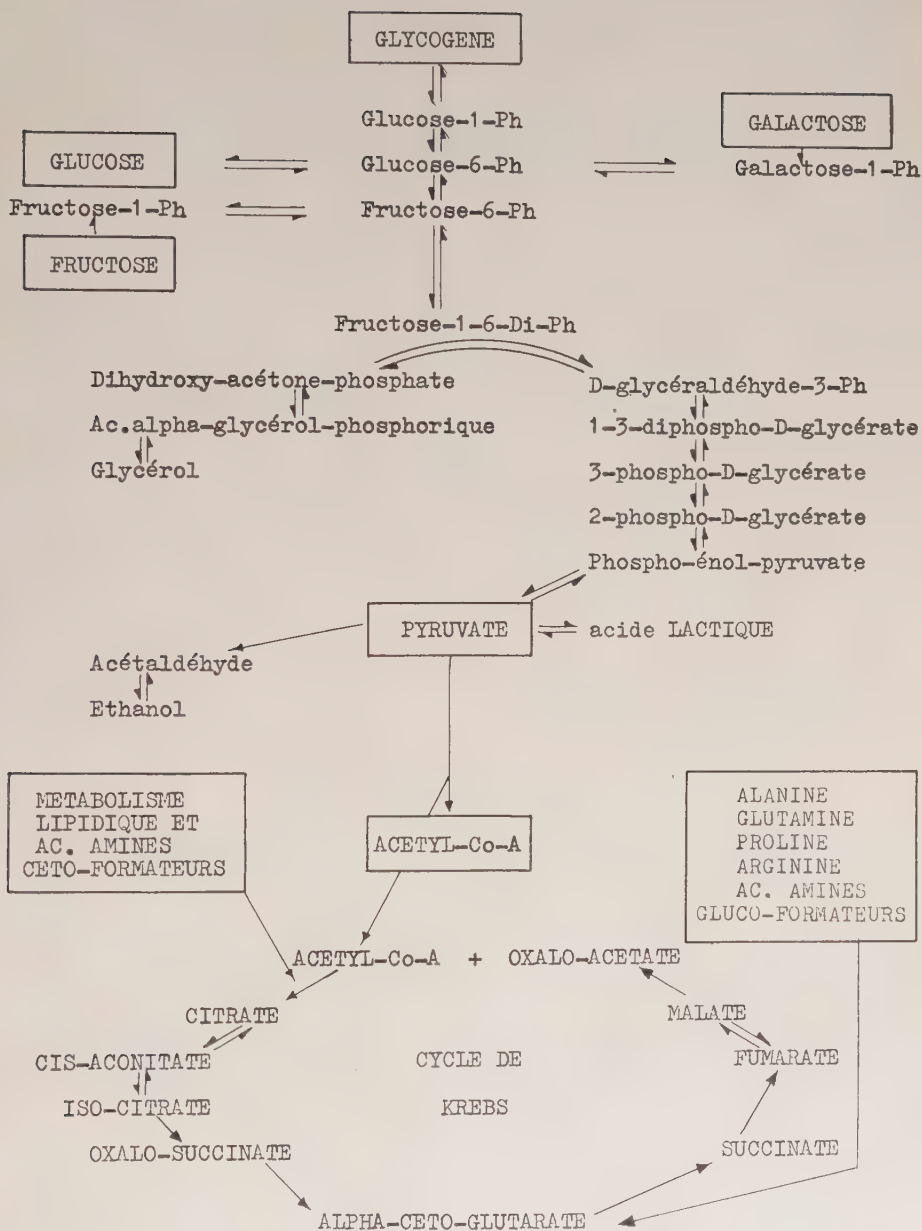
• SOURCES ENDOGÈNES

a) *Le glycogène* : c'est la forme de réserve de glucose directement utilisable, adaptable aux besoins immédiats de l'organisme. Le glycogène hépatique essentiellement participe à cette adaptation. Le glycogène musculaire est destiné à la contraction musculaire. Cependant, il peut participer au métabolisme glucidique général par le cycle de Cori, par sa transformation en acide lactique et en acide pyruvique.

b) *Les lipides* constituent une forme de réserve très importante pour les glucides (3 % seulement des glucides de réserve se trouveraient sous forme de glycogène hépatique). La liaison avec le métabolisme glucidique se fait par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique et de l'acétyl-coenzyme A. Lors du catabolisme lipidique, le coenzyme A se fixe au bout de la chaîne d'un acide gras et, sous l'action d'enzymes spécifiques et d'échangeurs d'énergie tels que le D.P.N., ce corps se scinde en acétyl-coenzyme A utilisable dans le cycle de Krebs et en un acide gras diminué d'un chaînon à 2 carbones. L'ana-bolisme lipidique emprunte sensiblement la même voie. Les détails importent peu dans notre étude.

c) *Les protides* constituent aussi une source endogène de glucides. On distingue deux groupes de protides intéressant le métabolisme des glucides :

- *les protides céto-formateurs*, passant auparavant par l'intermédiaire du métabolisme lipidique. En effet, ils conduisent à la formation d'acide acéto-acétique, puis d'acides gras, fournissant ainsi l'acétyl-coenzyme A ;
 - *les protides gluco-formateurs* rejoignent le métabolisme glucidique essentiellement par transamination et désamination. Ainsi l'alanine, par désamination, se transforme en pyruvate et aboutit au glucose par les trioses-phosphate. D'autres acides aminés forment de l'acide glutamique, lequel s'incorpore au cycle de Krebs par la voie de l'acide alpha-céto-glutarique.
-



ACTION DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE

La glycosurie, parfois seul trouble observé au cours de la corticothérapie, était expliquée jusqu'à ces dernières années par une action directe des gluco-corticoïdes sur le tube urinifère.

Ceux-ci agiraient soit par augmentation de la filtration glomérulaire du glucose, soit par diminution de la réabsorption tubulaire de cette substance, soit encore par les deux phénomènes associés.

P. LAMBERT et coll. [50] ont fait, en 1951, une intéressante étude sur le mécanisme de la glycosurie observée après administration d'A.C.T.H. Ils donnent en outre d'excellentes définitions des caractères de la fonction rénale se rapportant à l'élimination des sucres.

L'intensité de la glycosurie, chez un sujet donné, dépend essentiellement de trois facteurs :

- la glycémie ;
- l'importance de la filtration glomérulaire ;
- la capacité de réabsorption des tubules.

a) *Le seuil d'apparition* de la glycosurie est la valeur de la glycémie pour laquelle le glucose commence à passer dans l'urine.

b) *La capacité maxima de résorption tubulaire* est la quantité maxima de sucre que les reins peuvent réabsorber lorsque la glycémie est suffisamment élevée pour saturer la fonction de résorption. En effet, aussi longtemps que la glycémie est inférieure au seuil d'apparition, la totalité du glucose filtré est retournée à la circulation par les tubules.

Lorsque la glycémie atteint ce seuil, du sucre passe dans l'urine de quelques néphrons dont la capacité de réabsorption a été saturée. Il est probable que les néphrons diffèrent dans une assez large mesure en ce qui concerne leur aptitude à réabsorber le sucre.

Ainsi, on constate que la quantité globale de glucose réabsorbé par les tubes croît encore lorsque la glycémie est portée au delà du seuil d'apparition. Il en est ainsi aussi longtemps que ne sont pas

saturés tous les néphrons aptes à résorber le glucose. Lorsque ces derniers sont alors débordés par l'apport de sucre, la *quantité réabsorbée devient constante* : cette valeur constitue le TmG (tubular maxima capacity for glucose).

c) Le *seuil maximum* est le taux de la glycémie saturant la réabsorption dans tous les néphrons, portant à sa valeur maximum la quantité de glucose réabsorbé.

P. LAMBERT a étudié la fonction rénale de 11 sujets traités par l'A.C.T.H. Il exclut toute modification spécifique de la réabsorption tubulaire.

Les auteurs ont étudié sur un premier groupe de 5 sujets, les effets sur le TmG de 25 mg d'A.C.T.H. administrés par voie intra-veineuse.

La filtration glomérulaire n'a pas été modifiée chez 4 sujets. Chez l'un d'eux, elle est passée de 91 à 110 cm³/mn.

Observation	1	2	3	4	5
TmG en mg/mn avant A.C.T.H. ..	403,7	210,09	225,3	274,7	273,7
» » après » ..	397,1	264,96	233,8	283,6	300,9

Le TmG est resté constant chez les 4 mêmes sujets. Chez le sujet dont la filtration glomérulaire a augmenté, le TmG a subi une variation parallèle (obs. n° 2).

Le seuil moyen (TmG/F) n'est modifié dans aucun cas.

Un deuxième type d'épreuve a recherché si la corticothérapie modifie le seuil d'apparition de la glycosurie, à glycémie progressivement croissante, chez 3 sujets normaux.

Observation	1	2	3
Seuil d'apparition en g/l :			
— contrôle	2,07	2,77	1,96
— 4 h après 25 mg A.C.T.H. .	2,08	2,58	1,82

Pas plus que le TmG, le seuil d'apparition ne paraît modifié. Les résultats de cette épreuve sont discutés par les auteurs, en raison de la cause d'erreur provenant de l'espace mort rénal ; c'est-à-dire du délai séparant l'élaboration du filtrat glomérulaire du recueil de l'échantillon d'urine correspondant à ce filtrat.

En 1958, FROESCH, WINEGRAD, RENOLD et THORN [30] ont étudié le mécanisme de la glycosurie produite par l'administration de gluco-corticoïdes sous perfusion de glucose. Après des épreuves de contrôle, 11 épreuves ont été effectuées chez 3 sujets *normaux*, après administration de *prednisone* (soit 100 mg en deux fois, soit après quatre jours consécutifs de traitement avec 75 mg par jour).

Il a été constaté :

- 1) une augmentation de la glycosurie dans tous les cas ;
- 2) l'effet est plus important à la douzième heure qu'après quatre jours de traitement ;
- 3) la filtration glomérulaire est augmentée par rapport aux valeurs de contrôle.

Sujet N° 1	Contrôle 1	Contrôle 2	Prednisone-12 ^h	Prednisone-4 jours
Glycosurie totale	21 g	23 g	44,6 g	39,7 g
Filtr.glom. ml/min.	123	131	138	134
TmG.mg/min.	247	277	248	280
Seuil d'app. mg/%	167	178	170	184
Sujet N° 2				
Glycosurie totale	28,8	28,5	35	26,4
Filtr.glom. ml/min.	137	130	150	138
TmG.mg/min.	338	306	355	315
Seuil d'app. mg/%	197	185	183	207
Sujet N° 3				
Glycosurie totale	18,4	—	26,9	23,9
Filtr.glom. ml/min.	108	—	127	123
TmG.mg/min.	268	—	277	297
Seuil d'app. mg/%	174-270	—	198	173-266

Tableau XVI

En aucun cas, une diminution notable du TmG ne fut observée, comme résultant de la corticothérapie ; diminution qui aurait abouti à une excrétion urinaire accrue de glucose. L'augmentation de la glycosurie dépend donc uniquement d'une filtration glomérulaire simplement augmentée par la perfusion. Si la glycémie dépasse le seuil d'apparition, le glucose passe dans l'urine, sans que les gluco-corticoïdes interviennent ou modifient ce mécanisme.

Donc, les effets associés de la prednisone ou du cortisol sur la tolérance hydrocarbonée et sur la filtration glomérulaire suffisent à expliquer l'augmentation de la glycosurie après administration de corticoïde.

FROESCH et ses collaborateurs concluent ainsi : en aucun cas, l'administration de cortisol ou de prednisone ne produit une baisse du TmG ou une augmentation de la glycosurie à des taux de glucose inférieur au TmG.

Ces résultats sont en contradiction avec notre *observation n° 10*, dans laquelle la glycosurie semble d'origine rénale.

ACTION DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE PANCREAS

L'étude des modifications histologiques du pancréas après administration de cortisone a fait l'objet de nombreux travaux [17, 39, 52].

On a estimé tout d'abord que la réponse initiale du pancréas consiste en une augmentation de l'activité fonctionnelle des cellules bêta caractérisée par leur dégranulation et leur hyperplasie. Ensuite surviendrait la dégénérescence hydropique de ces cellules pouvant aboutir, si elle persiste, à leur destruction.

Mais en réalité, on n'a jamais pu expérimentalement provoquer de diabète définitif après administration de cortisone.

Les travaux expérimentaux effectués dans le but de confirmer ou d'infirmier la conception d'une action pancréatique des corticoïdes ont donné lieu à des résultats assez contradictoires, variant essentiellement avec l'animal utilisé. Certains, comme INGLE [43], n'observent aucune modification pathologique dans le pancréas du rat et du lapin soumis à la corticothérapie.

D'autres, comme HAUSBERGER et RAMSAY [39], observent chez le cobaye, en même temps qu'un diabète sévère, une dégénérescence hydropique et une hypertrophie des îlots (augmentation en nombre et en taille des cellules bêta). En outre, les lésions pancréatiques persistent plus de quatre semaines après arrêt de la corticothérapie, malgré la disparition de la glycosurie.

BUSE, GUNDERSEN et LUKENS [17] constatent, chez le chat rendu diabétique par les corticoïdes, la dégénérescence hydropique des cellules bêta, accompagnée d'une légère atrophie des îlots (diminution en nombre et en volume).

LAZARUS et BENCOSME [52] observent, outre les modifications hydropiques des cellules bêta, l'atteinte aussi importante des cellules canaliculaires chez le lapin.

Il semble donc que, dans certaines espèces tout au moins, la corticothérapie provoque des altérations histologiques du pancréas, aboutissant soit à l'hypertrophie, soit plus tardivement à l'atrophie de la glande insulaire.

Mais les lésions observées sont-elles la conséquence directe de l'administration de corticoïdes ? Ou sont-elles la conséquence, plus que la cause, du diabète et en particulier de l'hyperglycémie ? On sait qu'une hyperglycémie suffisamment prolongée entraîne une altération de type hydropique des cellules bêta.

D'après LAZARUS et BENCOSME [52], l'évolution des modifications histologiques du pancréas suit de près celle des troubles métaboliques engendrés par la corticothérapie. La dégranulation précoce et l'augmentation de l'activité mitotique des cellules bêta équivaldrait à une activité fonctionnelle accrue des îlots, et rendrait compte de la résistance établie rapidement contre l'action diabétogène de la cortisone.

L'infiltration glycogénique des cellules bêta, semblable à celle observée dans tous les formes de diabète expérimental, a primitivement été considérée comme résultant de l'épuisement des cellules bêta par suite d'une hyperactivité considérable de ces cellules.

Mais elle pourrait être aussi bien la conséquence de l'hyperglycémie, donc indépendante d'une action directe des corticoïdes. La prolifération des cellules canaliculaires peut être également alors considérée comme une réponse au stress métabolique.

Il est difficile de conclure ; les modifications pancréatiques observées peuvent être aussi bien la conséquence simple de l'hyperglycémie que celle d'une action directe de la cortisone. On peut dire toutefois que les corticoïdes facilitent la croissance du tissu excréteur et probablement ainsi induisent la formation de nouveaux îlots de Langerhans.

Ceci explique sans doute bien incomplètement l'adaptation du pancréas à l'action diabétogène de la cortisone.

EFFET ANTI-INSULINE DES HORMONES GLUCO-CORTICOÏDES

La preuve d'un effet contra-insulinique direct des corticoïdes eût été très satisfaisante pour l'esprit, démontrant ainsi irréfutablement la diminution de l'utilisation périphérique du glucose.

INGLE, qui introduisit la notion de diabète stéroïde en 1941 [44], a constaté que les rats recevant de la cortisone devenaient anormalement résistants à l'insuline.

D'autres auteurs ont confirmé cette observation. Ainsi STADIE et coll. [71], étudiant la synthèse du glycogène à partir du glucose par l'hémi-diaphragme de rat sous l'influence de l'insuline, ont constaté que chez les animaux normaux la cortisone réduit notablement l'effet de l'insuline.

Par contre, chez des animaux hypophysectomisés ou surrénalectomisés, la cortisone n'a pas d'action sensible sur l'utilisation de l'insuline par l'hémi-diaphragme.

Des travaux effectués par ALTSZULER et coll. [1], sur le chien hypophysectomisé, ont montré que l'hypersensibilité à l'insuline (normale chez l'animal privé d'hypophyse) s'atténuait fortement ou disparaissait si l'on administre de l'hydrocortisone à l'animal. Les auteurs, utilisant une technique isotopique, ont également constaté une moindre absorption du glucose plasmatique par les tissus chez l'animal surchargé en corticoïde.

Le mécanisme de cette action anti-insuline a fait l'objet de nombreux travaux. CORI et coll. avaient émis une théorie séduisante opposant insuline et hormones dites « contra-insuliniques ». L'insuline lèverait l'inhibition de l'activité de l'hexokinase exercée par ces hormones anti-insuline : hypophysaires et surrénales. En cas d'excès de formation de ces dernières, l'équilibre serait rompu, favorisant alors l'inhibition de l'hexokinase [18].

Mais personne en dehors de CORI n'a pu démontrer cette action de l'insuline, opposée à celle des corticoïdes. Bien plus, les effets de

l'insuline persistent chez l'animal hypophysectomisé et surrénalectomisé, rendant peu vraisemblable la levée d'une inhibition qui ne devrait plus exister.

Cet effet n'est pas retrouvé par PERSKY et coll. [59] qui ont étudié les effets de l'hydrocortisone sur les tests de tolérance au glucose et à l'insuline. La perfusion d'hydrocortisone reste sans effet sur le test de tolérance à l'insuline. La réponse hypoglycémique du sujet normal est comparable en tous points à celle obtenue sans perfusion préalable d'hydrocortisone.

Des résultats analogues ont été observés par DANOWSKI et coll. [23] après administration d'une dose unique de cortisone. Par contre, après administration de doses répétées d'A.C.T.H. (200 mg par jour) ou d'hydrocortisone (300 mg par jour), la réponse hypoglycémique à l'insuline est diminuée.

ZIMMERMAN et coll. [83] ont effectué également des tests de tolérance à l'insuline sur 12 sujets normaux ayant reçu pendant plusieurs jours consécutifs 40 à 100 mg par jour d'A.C.T.H. Ils n'ont trouvé aucune diminution de la sensibilité à l'insuline.

S'il n'y a pas d'action anti-insuline directe, peut-être l'hydrocortisone favorise-t-elle l'élaboration d'un facteur anti-insuline qui, pour PERSKY [59], serait peut-être la substance hyperglycémiant et glycogénolytique « sécrétée » par les cellules alpha du pancréas (le glucagon). Cette substance pourrait diminuer ou neutraliser l'activité de l'insuline endogène au cours d'une surcharge en glucose, sans affecter sensiblement l'action de l'insuline exogène, telle qu'elle est utilisée dans le test de tolérance à l'insuline. Cela amène à tenir compte de la différence de structure chimique entre les insulines endogène et exogène.

PERSKY avance, de plus, une hypothèse sans preuve aucune, que l'hydrocortisone inhibe le réflexe de production d'insuline endogène provoqué par l'hyperglycémie d'origine alimentaire.

En conclusion, les auteurs s'accordent à ne pas reconnaître aux gluco-corticoïdes un effet anti-insuline. Il faut bien admettre que, jusqu'à présent, l'expérience clinique du diabète stéroïde humain montrant une sensibilité normale à l'insuline, leur donne raison.

EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR L'UTILISATION PERIPHERIQUE DU GLUCOSE

Nous avons vu, dans le paragraphe précédent, que les corticoïdes ne paraissent pas inhiber l'action de l'insuline, tout au moins de l'insuline endogène. Le mécanisme de l'action hyperglycémiant de ces substances peut être recherché dans un trouble de l'utilisation périphérique du glucose, indépendant de l'action de l'insuline, c'est-à-dire au stade intra-cellulaire de ce métabolisme, stade où l'insuline n'a, en principe, plus action.

Les modifications de ce métabolisme sont très difficiles à mettre en évidence expérimentalement. Leur démonstration est le plus souvent faite de façon indirecte et leur interprétation prête à discussion.

GLENN et coll. [33] apportent des arguments indirects concernant l'effet des gluco-corticoïdes sur l'utilisation périphérique du glucose. L'administration d'hydrocortisone à des rats surrénalectomisés à jeun, soit par voie sous-cutanée, soit dans les veines saphène interne et porte, aboutit à une rapide augmentation des lactates et du glucose dans le sang. Par contre, les acides aminés, les acides gras non estérifiés ne sont pas significativement modifiés. GLENN en conclut que l'hydrocortisone agit principalement sur des tissus et organes autres que le foie. L'élévation rapide de la glycémie est due essentiellement à l'inhibition du métabolisme du glucose au niveau des tissus périphériques et non pas à un effet primordial sur la néoglucogénèse ou la conversion de précurseurs non glucidiques du glucose.

On a cherché à démontrer un trouble de l'utilisation périphérique du glucose en étudiant les variations concomitantes de la phosphorémie. En effet, on suppose à la suite des travaux de HARROP et BENEDICT [37], et de HARTMAN et BOLLIGER [38], que la chute du phosphore sérique au cours du test de tolérance au glucose est un témoin de l'utilisation périphérique de celui-ci.

Chez les diabétiques, l'administration de glucose ne produit pas une telle chute de la phosphorémie (FORSHAM et THORN [29]). L'in-

interprétation de ce phénomène est toujours obscure à l'heure actuelle. Disons simplement que la chute du phosphore paraît en relation avec l'entrée du glucose dans la cellule et sa phosphorylation.

Selon BASTENIE [7], une chute insuffisante du phosphore inorganique du sérum au cours d'un test de tolérance au glucose s'observe non seulement dans le diabète sucré, mais également dans les maladies hépatiques, dans l'hypercorticisme intense provoqué chez l'homme.

La diminution du phosphore sérique est inversement proportionnelle à l'intensité des troubles d'assimilation glucidique. Mais les variations individuelles sont trop grandes pour que l'étude des fluctuations du phosphore sérique puisse servir à préciser la nature de ces troubles.

PERSKY [59] a étudié également les effets de l'hydrocortisone intra-veineuse sur les taux du phosphore inorganique du sérum et des urines, en utilisant l'hydrocortisone seule ou associée à une charge en glucose. La chute du phosphore sérique est, chez le sujet normal, identique au cours des épreuves de charge en glucose qu'au cours des tests utilisant l'hydrocortisone seule.

Cependant, au cours du test associant hydrocortisone et glucose, la chute du phosphore sérique est nettement plus marquée. Le phosphore urinaire diminue également, suivant grossièrement les variations du phosphore sanguin.

Les constatations de PERSKY vont à l'encontre de la théorie. Elles tendraient, au contraire, à prouver que l'hydrocortisone augmente l'utilisation périphérique du glucose. Mais il s'agit là d'observations effectuées après perfusion d'une dose unique de 100 mg d'hydrocortisone en quatre heures. Bien loin des doses importantes et prolongées qui, selon BASTENIE, peuvent seules provoquer une diminution de la réponse du phosphore. En conclusion, la diminution du taux du phosphore sérique inorganique après administration de glucose ne semble pas refléter parfaitement l'utilisation de cette substance par les tissus périphériques.

D'autres auteurs, en effet, écartent l'existence d'une réelle diminution de l'utilisation périphérique du glucose, sous l'influence des corticoïdes. Cette diminution n'est peut-être qu'un faux-semblant. C'est l'opinion de DERACHE et coll. [25 et 75] qui ont étudié, chez le rat, les effets de la cortisone sur les formes de stockage des glucides (glycogène, glucose-1-phosphore, glucose libre). Ils ont constaté une élévation considérable de la teneur glucidique de coupes de foie chez des animaux ayant reçu pendant cinq jours de la cortisone. Si du glucose ne peut être capté par les coupes de foie, après ce traitement, ce n'est pas à cause de la cortisone. (En effet, lorsqu'un

homogénat ou une coupe de foie n'ont à leur disposition que du glucose d'apport extérieur, ils l'utilisent normalement malgré la cortisone.)

Tout se passe comme si c'était l'élévation des glucides tissulaires qui conditionne secondairement la réduction de l'utilisation des sucres, mais sans que les mécanismes normaux de cette utilisation soient touchés. Cela signifierait que la sous-utilisation périphérique n'est qu'apparente et n'est que la conséquence d'une surproduction de glucose.

ALTSZULER et coll. [1] signalent, d'autre part, que l'absorption tissulaire du glucose serait secondaire à l'augmentation du renouvellement glucidique (turn over), autrement dit, la conséquence de l'augmentation de la capacité hépatique à introduire du glucose dans la circulation après administration de corticoïde.

Cette opinion est confirmée par les travaux de RENOLD et HASTINGS [63] qui ont comparé les modifications du métabolisme des hydrates de carbone, dans le foie d'animaux diabétiques et dans le foie d'animaux traités par la cortisone. Ils ont utilisé des coupes de foie maintenues dans des solutions riches en potassium, calcium et magnésium, permettant d'obtenir un milieu se rapprochant le mieux du milieu intra-cellulaire normal. Le sort des molécules de glucose utilisé a été facile à connaître après les avoir marquées au préalable avec du C14.

Par rapport au foie du rat normal, le foie du rat diabétique utilise moins de glucose et en forme beaucoup plus. Par contre, dans le foie du rat ayant reçu pendant 5 jours, 5 mg de cortisone, 2 fois par jour, l'utilisation du glucose est normale. Seule est augmentée la production de cette substance.

Ainsi est montrée une différence essentielle entre le diabète sucré, où, à la surproduction de glucose, s'associe une diminution de l'utilisation des glucides par le foie, et le diabète stéroïde, où seule une surproduction de sucres peut être incriminée.

Cette conclusion peut être remise en question à la lumière de travaux récents intéressant l'action des gluco-corticoïdes sur le métabolisme hydro-carboné. Les effets sur l'acide pyruvique sont parmi les plus importants. Mais il est difficile d'en connaître le retentissement au niveau des tissus périphériques, la plupart des travaux expérimentaux ayant comme support le tissu hépatique. Nous verrons dans le chapitre suivant que l'on observe au niveau de l'acide pyruvique, un blocage métabolique, conduisant plutôt à une diminution de l'utilisation du glucose qu'à une surproduction.

EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE ET LA NEOGLUCOGENESE

BRITTON et SILVETTE en 1932 [16] ont mis, les premiers, en évidence une augmentation du glycogène hépatique chez des animaux recevant des extraits cortico-surrénaux.

LONG, KATZIN et FRY en 1940 [53] ont constaté chez les animaux traités par ces extraits, une excrétion azotée urinaire accrue, suggérant une activation du catabolisme azoté et ainsi, une source possible de glucides néo-formés. De cette façon naquit l'idée d'une action des gluco-corticoïdes sur la néo-glucogénèse.

Depuis 1940, les travaux se sont multipliés, tendant à démontrer non seulement l'accroissement de la néo-glucogénèse d'origine protidique, mais également d'origine lipidique.

D'autres actions des corticoïdes ont été révélées, aboutissant aussi à une surcharge en glucides, concernant les étapes du métabolisme glucidique proprement dit.

- **EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE**

Tous les travaux effectués dans ce domaine s'accordent pour constater, après administration de corticoïdes, l'augmentation du glucose et du glycogène hépatiques. Les modalités expérimentales sont très variables, et tendent à démontrer que les gluco-corticoïdes agissent à différents niveaux du métabolisme glucidique.

WEBER et coll. [81] ont étudié l'activité de la glucose-6-phosphatase chez le rat, après administration de cortisone. Ils ont démontré que le taux de glycogène hépatique augmente considérablement après administration de cortisone. Parallèlement, l'activité de l'enzyme est trouvée fortement accrue, recherchée sur des homogénats de foie ou des fractions cellulaires (noyaux, mitochondries, microsomes).

En France, D. et M. CORDIER [20] ont trouvé, chez le rat normal une accélération de la phosphorolyse du glycogène hépatique, après administration de corticoïdes, mais seulement après 12 jours consécutifs de traitement. Il n'y a pas d'action sensible après une dose unique de corticoïde, qu'elle soit faible, moyenne, ou forte (désoxycorticostérone, cortisone et hydrocortisone).

DERACHE et TRÉMOLIÈRES [25] et coll. constatent deux effets opposés suivant la durée du traitement. Pendant les cinq premiers jours de l'administration de cortisone, il se produit une activation métabolique accrue du glucose-1-phosphate, qui selon les auteurs, correspondrait à une stimulation de la néoglucogénèse. Mais après dix jours de traitement, il se produit, au contraire, une inhibition. Comme ce fait coïncide avec une élévation du glycogène, il peut être interprété comme étant le témoin d'un puissant effet « glycostatique ». Nous avons vu, plus haut, que DERACHE explique la diminution de l'utilisation périphérique du glucose par un effet glycostatique secondaire à la surproduction de glycogène ; et non par un défaut d'assimilation du glucose.

THORN [73] insiste sur les réactions enzymatiques de la glycolyse hépatique qui ne sont pas librement réversibles. En effet toutes les étapes de cette glycolyse sont réversibles ; il y a cependant trois exceptions :

1° La phosphorylation du glucose nécessite l'hexokinase. Sa déphosphorylation, la glucose-6-phosphatase.

2° La phosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1-6-diphosphate demande la présence de phosphofructokinase : la réaction inverse s'effectue grâce à la fructose-1-6-phosphatase.

3° Bien que le phospho-énol-pyruvate soit librement transformable en pyruvate, à l'opposé, le pyruvate rencontre des difficultés d'ordre énergétique à être reconverti directement en phosphoénolpyruvate ; cette opération se fait presque exclusivement par la voie du malate (avec incorporation de CO_2) par l'intermédiaire de l'oxalo-acétate, puis d'une décarboxylation aboutissant au phosphoénolpyruvate.

KREBS a insisté particulièrement sur ces trois étapes. Elles donnent des réactions différentes dans chaque sens. Elles pourraient être à priori le siège approprié du contrôle de la direction du courant métabolique glucidique. THORN cite d'intéressantes expériences utilisant soit le pyruvate marqué, soit le CO_2 marqué. Elles montrent que, chez le rat intact recevant de fortes doses de cortisone, le taux d'incorporation de ces précurseurs, soit dans le glucose sanguin, soit dans le glycogène hépatique, est augmenté entre dix et cent fois.

• EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR L'ACIDE PYRUVIQUE

C'est une étape essentielle du métabolisme glucidique, et aussi l'aboutissement ou l'origine de réactions enzymatiques conduisant aux métabolismes protidique et lipidique.

L'étude des modifications de la pyruvicémie après administration de gluco-corticoïdes, a été entreprise par de nombreux auteurs. Ceux-ci estiment qu'au niveau des pyruvates se situe l'effet essentiel des gluco-corticoïdes, soit favorisant la formation de glucose ou de glycogène, soit reflétant l'augmentation de la néoglycogénèse.

COSTE et coll. [21] ont fait une place importante dès 1951 à l'hyperpyruvicémie observée après cortisonothérapie chez des rhumatisants, tant à jeun, qu'après surcharge en glucides. Leur interprétation est qu'il s'agit d'une intense néoglycogénèse d'origine protidique, par utilisation accrue des acides aminés, épargnant glucides et lipides. L'hyperpyruvicémie traduit l'augmentation du taux des intermédiaires de la transformation des *acides aminés gluco-formateurs en glycogène*, au nombre desquels peut se trouver justement l'acide pyruvique. C'est une explication très séduisante, à laquelle d'autres auteurs ont opposé le fait que la néoglycogénèse d'origine protidique ne peut être la source unique de glucides néoformés, la glycosurie étant souvent importante. L'excrétion azotée urinaire considérée comme témoin d'un catabolisme protidique accentué, au cours de l'administration de gluco-corticoïdes, n'est pas toujours en rapport direct avec l'importance de la glycosurie.

KERPPOLA [47] en 1953, étudiant également l'hyperpyruvicémie au cours de traitement par la cortisone ou par l'A.C.T.H., en donne une interprétation différente qui ne semble pas avoir été reprise par la suite : l'acide pyruvique est la dernière substance catabolisée dans la glycolyse et la première étape de la resynthèse de l'acide lactique, occupant une place centrale dans le métabolisme glucidique anaérobie, à un point appelé « the metabolic pool ». Pour KERPPOLA, l'accumulation de l'acide pyruvique dans le sang, correspondrait à l'hypothèse que le point d'attaque de la cortisone ou de l'A.C.T.H., sur le métabolisme glucidique, se situe à ce point. Cette opinion n'est pas entièrement fautive, des travaux ultérieurs l'ont bien montré.

D'autres auteurs ont voulu voir au delà de l'acide pyruvique, ce qu'il se produit dans les étapes suivantes du métabolisme glucidique, c'est-à-dire au niveau du cycle de KREBS. Si tous s'accordent à trouver une augmentation des pyruvates après administration de corticoïdes, par contre les constituants du cycle de Krebs, tels l'acide citrique, et l'acide alpha-céto-glutarique ne suivent pas la même

variation. Au contraire même, pour l'acide citrique, dont le taux sanguin et urinaire a été trouvé diminué après corticoïdes par HEN-NEMAN [41]. Cela suggère que le *point d'action des gluco-corticoïdes siège au niveau ou immédiatement en aval de l'acide pyruvique*. Nous avons déjà vu les points vulnérables de la glycolyse hépatique avant l'acide pyruvique.

Si l'on peut incriminer une augmentation de production de pyruvates, laquelle déterminerait celle des constituants du cycle de Krebs, il faut alors envisager une inhibition du métabolisme à ce niveau, aboutissant à l'accumulation des pyruvates.

L'oxydation de l'acide pyruvique par le D.N.P. en acétyl-coenzyme-A et CO₂, est l'étape métabolique qui permet l'entrée du carbone du glucose dans le cycle de Krebs. Il a été montré que les hormones stéroïdes inhibaient cette réaction *in vitro*; et l'élévation de la pyruvicémie chez des sujets atteints de syndrome de Cushing, ou sous corticothérapie, suggère une telle action *in vivo*.

YELDING, TOMKINS et MUNDAY [82] ont montré que *l'oxydation du D.P.N.H. en D.P.N. par la D.P.N.H.-oxydase est fortement inhibée par différentes hormones stéroïdes*. Puisque le D.P.N. est essentiel pour la décarboxylation oxydative des pyruvates, il en résulte un blocage métabolique à ce niveau, d'où l'hyperpyruvicémie.

On peut donc expliquer par ce blocage métabolique, et l'accumulation de pyruvates, et la possibilité d'accumulation des métabolites de la série glucidique en aval de l'acide pyruvique, et leur utilisation en sens inverse pour la synthèse du glucose et du glycogène. Cela peut même suggérer que l'augmentation d'activité de certaines réactions enzymatiques observée au cours de l'administration de gluco-corticoïdes, peut être due justement, dans une plus ou moins grande partie, à l'effet primordial produit au niveau des pyruvates.

• EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE MÉTABOLISME PROTIDIQUE

Nous ne les envisagerons que dans leurs corrélation avec le métabolisme glucidique, principalement, les modifications de la néoglycogénèse d'origine protidique.

A la suite des travaux de BRITTON et SILVETTE [16], de LONG, KATZIN et FRY [53], il est généralement admis que les gluco-corticoïdes augmentent le catabolisme azoté ou diminuent l'anabolisme protidique.

Cliniquement, on observe chez les sujets atteints de syndrome de Cushing, ou ayant subi un traitement prolongé par les dérivés

de la cortisone, certains symptômes traduisant une déplétion marquée des protéines, touchant essentiellement l'os (ostéoporose), la peau, les muscles.

Quels sont les effets principaux des gluco-corticoïdes sur le métabolisme des protides ?

L'administration d'A.C.T.H. à l'homme, ou le traitement d'animaux de laboratoire par l'hydrocortisone, provoque une augmentation du taux plasmatique des acides aminés.

INGLE et coll. [43] ont montré que la libération d'acides aminés était augmentée chez des animaux hépatectomisés, sous l'influence des gluco-corticoïdes, à partir donc de tissus extra-hépatiques.

NOALL et coll. [58] ont suggéré que l'augmentation du catabolisme azoté, aussi bien périphérique qu'hépatique, serait principalement due à la capture accrue des acides aminés par le foie. Ils ont utilisé, pour leur travail, l'acide alpha-amino-isobutyrique, acide aminé non utilisable parce que non incorporé dans les protéines tissulaires. Ces études ne font pas état d'un mécanisme précis de l'action des gluco-corticoïdes, mais leurs constatations sont très appréciables.

Un travail récent de ROSEN et coll. [65] a apporté des éclaircissements plus intéressants sur l'augmentation de la néoglycogénèse d'origine protidique. Ils mettent l'accent, comme l'avait suggéré COSTE [21], sur une transformation accrue des acides aminés glucoformateurs en acide pyruvique. En effet, ils ont observé une augmentation importante (deux à cinq fois) de la transaminase glutamino-pyruvique dans le foie de rats recevant divers corticoïdes, par voie sous-cutanée, pendant quatre jours consécutifs. L'activité de cet enzyme est accrue de façon notable non seulement dans le foie, mais aussi dans le thymus et le pancréas, de façon moindre ou non significative dans d'autres tissus ou organes.

Il existe certainement d'autres moyens de passage des protides aux glucides, accélérés et augmentés par les corticoïdes ; ils ne sont pas tous éclaircis à l'heure actuelle, et ceux que nous connaissons ne semblent pas être à l'origine d'une part importante des troubles observés dans le métabolisme glucidique.

• EFFETS DES GLUCO-CORTICOÏDES SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Ils sont encore bien obscurs. Les études expérimentales *in vitro* ou chez l'animal sont encore en nombre limité. Tous les auteurs admettant que les hormones gluco-corticoïdes ont un effet inhibiteur sur la lipogénèse, effet opposé à celui de l'insuline.

Ainsi BRADY, en 1951 [15], a trouvé que la diminution de la lipogénèse, à partir d'acétates marqués au C 14, de coupes de foie de rats dépancréatés, revenait à la normale, si on faisait en outre aux animaux, une surrénalectomie ou une hypophysectomie. L'administration de cortisone à des rats normaux déprime considérablement la synthèse d'acides gras à partir des acétates dans des coupes de foie.

Des expériences similaires, utilisant les isotopes, ont montré que la surrénalectomie fait revenir à la normale la lipogénèse à partir des pyruvates, diminuée de tranches de foie de rats rendus diabétiques par l'alloxane. Inversement, l'administration de cortisone à de tels animaux rétablit l'inhibition de la lipogénèse.

JEANRENAUD [46] a constaté que l'incorporation de gluco-corticoïdes à du tissu adipeux de rat *in vitro*, provoquait une augmentation significative de la libération d'acides gras du milieu d'incubation (cortisol ou corticostérone). Tout ceci peut suggérer qu'il existe une relation entre l'inhibition de la lipogénèse, la libération d'acides gras et le métabolisme glucidique. L'inhibition de la lipogénèse à partir des acétates et des pyruvates favoriserait le retour vers ces précurseurs du métabolisme lipidique, et évidemment vers le métabolisme glucidique.

La libération accrue d'acides gras accentuera également cette tendance vers le catabolisme lipidique aboutissant ainsi aux glucides.

On sait que l'insuline accélère la lipogénèse; en outre, il a été montré que l'incorporation de glucose à du tissu adipeux favorise cette action de l'insuline; JEANRENAUD a établi, *in vitro*, que l'adjonction de cortisol au tissu adipeux de rat ralentit le métabolisme du glucose.

• ACTION SUR LA CÉTOGÉNÈSE

Les opinions concernant cette partie dépendant du métabolisme lipidique sont assez divergentes. Il est cependant généralement admis que le diabète stéroïde ne s'accompagne presque jamais de cétose.

Pourtant, il a été établi que les corticoïdes et l'A.C.T.H. stimulent la cétogénèse. Ainsi, SÉGALOFF et MANY [67], en 1951, ont montré que l'administration d'A.C.T.H. à des rats phloridzinés augmente la glycosurie et également la cétonurie.

Par contre, d'autres auteurs, principalement KINSELL et coll. [48], ont conclu à un effet anticétoène des gluco-corticoïdes. Mais la réduction ou la suppression de l'hypercétonémie produite par trois jours et demi de jeûne a été observée chez des *sujets normaux* rece-

vant de l'A.C.T.H. ou de la cortisone. KINSELL avance deux mécanismes possibles : d'une part, l'augmentation de l'utilisation des corps cétoniques ou la stimulation de la cétolyse ; d'autre part, une modification du catabolisme des acides gras éliminant ou diminuant la formation de corps cétoniques comme métabolites intermédiaires.

En fait, la discordance des effets des gluco-corticoïdes sur la céto-génèse n'est qu'apparente. En effet, chez le sujet normal, non diabétique, l'administration de cortisone s'accompagne d'une stimulation des cellules bêta du pancréas, aboutissant à une libération d'insuline. Or, si la capacité fonctionnelle du pancréas est insuffisante, les corticoïdes ayant déjà un effet opposé à l'insuline sur la lipogénèse, elle favorisera l'apparition des métabolites intermédiaires, donc de corps cétoniques. C'est ce qu'il se produit chez les sujets atteints d'une forme prononcée de diabète, le diabète juvénile. Egalement chez des diabétiques atteints de maladie d'Addison et traités par la cortisone [6].

Au contraire, chez des sujets ayant une capacité fonctionnelle pancréatique intacte ou peu altérée, tels les individus normaux ou atteints d'une forme légère de diabète (diabète floride), la libération d'insuline, induite par la corticothérapie, est capable de s'opposer, en accélérant la lipogénèse, à la formation de corps cétoniques.

Signalons, pour terminer, la curieuse redistribution du tissu adipeux chez les individus atteints d'un syndrome de Cushing ou soumis à de fortes doses de corticoïdes : la graisse corporelle a tendance à diminuer dans les régions périphériques et à se redistribuer dans les parties centrales du corps, vers le tronc, surtout la paroi abdominale et la région inter-scapulaire. Cela suggère que le tissu adipeux des différentes parties du corps réagit de manière différente à l'action des gluco-corticoïdes ; ce qui ne peut qu'accroître les difficultés de compréhension du mécanisme des effets des corticoïdes sur le métabolisme lipidique, mécanisme encore mal connu dans l'état actuel des connaissances dans le domaine de la chimie biologique.

CONCLUSIONS

Il est difficile d'expliquer actuellement l'action diabétogène des corticoïdes.

Une diminution de la capacité de réabsorption du glucose par le tube rénal ne pourrait expliquer qu'une partie des faits : notamment des cas où la glycosurie paraît avoir existé sans hyperglycémie (*obs. n° 10*). Les données expérimentales tendent d'ailleurs à exclure la possibilité d'une participation rénale dans la glycosurie : *en aucun cas le TmG n'a été trouvé diminué* après administration de corticoïdes. La responsabilité d'une augmentation discrète de la filtration glomérulaire paraît également bien aléatoire.

L'action éventuelle de la corticothérapie *sur les cellules bêta du pancréas* a donné lieu à des résultats divergents. Lorsque des modifications histologiques de ces cellules ont été observées, elles consistent en une dégénérescence hydropique, peu différente de celle que l'on observe dans les autres variétés de diabète, et dont on peut se demander si elles sont la conséquence directe de la corticothérapie, ou si elles ne représentent pas plutôt la réaction des cellules bêta à l'hyperglycémie.

Le problème d'une action directe de la corticothérapie *sur l'activité de l'insuline* est difficile à résoudre : la sensibilité à l'insuline exogène n'est pas affectée par les corticoïdes. Il est cependant possible qu'un traitement prolongé, à doses importantes, puisse entraîner une telle inhibition. Mais, étendre ces constatations à la physio-pathologie du diabète stéroïde humain se heurte aux cas assez nombreux où la glycosurie survient dès le début de la corticothérapie. La notion que nous avons retrouvée, d'une sensibilité normale à l'insuline, va également à l'encontre de cette conception.

Les études portant sur *l'utilisation périphérique du glucose*, chez les sujets soumis à la corticothérapie, sont d'interprétation très difficile, pour plusieurs raisons :

— bien des contradictions existent entre les différents expérimentateurs ;

- les conditions expérimentales réalisées ne sont pas toujours celles du diabète stéroïde humain ;
- les méthodes qui essaient d'estimer cette utilisation périphérique du glucose sont pour la plupart très indirectes et leur interprétation est donc sujette à caution.

On peut retenir les faits suivants :

a) Les corticoïdes ne paraissent pas diminuer *la chute de la phosphorémie*, qui se produit normalement après administration de glucose. Si l'on admet que cette chute de la phosphorémie est l'indice de la phosphorylation du glucose après son entrée dans la cellule, on doit admettre en conséquence que les corticoïdes ne s'opposent pas à ces étapes du métabolisme glucidique. Cela est un argument supplémentaire contre l'hypothèse d'une action anti-insuline des corticoïdes, car en l'état actuel de nos connaissances, l'action de l'insuline s'exercerait principalement sur la traversée de la membrane cellulaire par le glucose avant l'étape phosphorylante.

b) Par contre, les corticoïdes *augmentent de façon indiscutable la pyruvicémie*, à l'état basal et sous surcharge glucosée. L'interprétation de cette hyperpyruvicémie peut se faire dans deux sens :

c) On pourrait supposer que les corticoïdes bloquent le catabolisme de l'acide pyruvique, d'où accumulation de substances en amont de ce corps. En faveur de cette conception, on doit noter *l'inhibition de la D.P.N.H.-oxydase* par les stéroïdes. Cet enzyme catalyse l'oxydation du D.P.N.H. en D.P.N. Le D.P.N. est indispensable à l'entrée de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs.

d) Mais une autre conception de l'hyperpyruvicémie peut être envisagée. Il n'y aurait pas inhibition de l'utilisation de l'acide pyruvique sous l'influence des corticoïdes, mais *hyperproduction*, celle-ci dépassant les capacités oxydatives normales de l'organisme.

Cette dernière conception rejoint les hypothèses anciennes de BRITTON et SILVETTE, et de LONG, KATZIN et FRY, selon laquelle les corticoïdes agissent essentiellement en augmentant *la néoglycogénèse aux dépens des protides et des lipides*.

Il est possible que la corticothérapie agisse également sur les *réactions qui ne sont pas librement réversibles de la glycolyse hépatique* en favorisant les voies de l'anabolisme. En même temps que cette augmentation de la néoglycogénèse, les corticoïdes pourraient produire une augmentation de la glycogénolyse (par activité accrue de la glucose-1-phosphatase).

La réalité de cette augmentation de la néoglycogénèse ne paraît pas devoir être mise en doute ; le problème est de savoir, d'une part, si elle constitue le seul mécanisme du diabète stéroïde, d'autre part, quelles réactions enzymatiques sont à l'origine de cette néoglycogénèse augmentée. L'augmentation d'une ou plusieurs *transaminases* pourrait être l'un de ces mécanismes. Ainsi, on peut rendre compte d'une transformation accrue des acides aminés gluco-formateurs en acide pyruvique ; mais on s'explique encore assez mal par cette conception, la fréquente soudaineté d'éclosion du diabète et l'importance de la glycosurie dépassant parfois 100 g par jour.

L'action des corticoïdes sur le métabolisme des lipides pourrait également rendre compte d'une augmentation de la néoglycogénèse, deux mécanismes isolés ou associés étant possibles :

- *l'inhibition de la lipogénèse* pourrait détourner les radicaux acétyl de cette voie métabolique et les orienter vers la resynthèse du glucogène ;
 - *l'augmentation de la lipolyse* pourrait avoir un effet analogue.
-

CONCLUSIONS

Nous avons étudié 12 observations de diabète stéroïde d'origine thérapeutique recueillies dans le Service de notre Maître, le Professeur AZERAD.

1° SYMPTOMATOLOGIE DU DIABÈTE STÉROÏDE

a) Les circonstances de découverte n'ont rien de particulier.

b) La *glycosurie* journalière moyenne a été inférieure à 50 g dans 6 cas, comprise entre 50 et 100 g dans 5 cas. Dans une observation, la glycosurie a atteint des chiffres tout à fait inhabituels (889 g au maximum).

c) Une *hyperglycémie* a accompagné constamment cette glycosurie, sauf dans une observation (*obs. n° 10*) où la glycémie est restée normale, ce qui suggère une action des corticoïdes sur le seuil rénal du glucose.

d) Un seul de nos malades a développé une *cétose*.

2° TRAITEMENT DU DIABÈTE STÉROÏDE

Nous avons étudié l'action sur le diabète stéroïde des divers traitements actuels du diabète.

a) Dans aucun de nos cas, la *restriction glucidique* alimentaire n'a suffi à elle seule à faire disparaître la glycosurie.

b) Par contre, l'action des *hypoglycémiants* de synthèse a été favorable dans 3 cas sur 5 où ils ont été prescrits : disparition totale de la glycosurie dans 2 cas, diminution significative de cette glycosurie dans le troisième cas.

c) En dépit de l'opinion courante, nous n'avons remarqué aucun cas d'insulino-insensibilité chez les 5 malades où l'insulinothérapie a été instituée. Les doses d'insuline nécessaires pour réduire la glycosurie n'ont pas été supérieures à celles que l'on est habitué à manier dans le diabète non stéroïde.

3° ÉTIOLOGIE DU DIABÈTE STÉROÏDE

a) *La dose diabétogène de corticoïde* a varié d'un malade à l'autre (de 5 à 50 mg de prednisone selon les cas). Par contre, chez un même malade, il paraît exister un seuil au-dessous duquel le diabète disparaît.

b) *La durée de la corticothérapie* avant l'apparition du diabète a été très variable. Dans certains cas, il a suffi d'un jour de traitement (obs. n° 3) pour que survienne un diabète. Dans 8 cas sur 12, la durée de la corticothérapie préalable a été inférieure ou égale à deux mois.

c) *Les troubles de la glyco-régulation ont disparu* par réduction ou suppression de la corticothérapie. Dans l'ensemble, et conformément à l'expérimentation animale, on ne peut obtenir de façon certaine un diabète permanent après corticothérapie. Bien plus, en continuant la corticothérapie, il n'est pas impossible que le diabète puisse guérir (adaptation pancréatique).

4° FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Nous avons recherché s'il existe des différences entre les antécédents des malades atteints de diabète stéroïde et ceux de sujets atteints de diabète commun.

a) *La surcharge pondérale* a été la même dans les deux groupes de malades. Le poids maximum pesé par le sujet au cours de sa vie a dépassé en moyenne de + 33 % le poids théorique, contre + 28 % (soit une différence non significative) dans un groupe témoin de 100 diabétiques pris au hasard. Le poids de ces malades au moment de la découverte du diabète est le même que dans le groupe témoin des diabètes non stéroïdes (+ 5 % dans les 2 cas).

b) Nous n'avons trouvé aucun antécédent de diabète familial dans nos 12 cas de diabète stéroïde, alors que la fréquence de cet antécédent est de 30 % dans le groupe des diabètes non stéroïdes. Cette constatation est un argument contre l'hypothèse de l'existence d'un état prédiabétique précédant le diabète stéroïde.

c) *Le rôle de l'affection* ayant motivé la corticothérapie est important. Dans notre série, sur 12 cas, 6 concernent des sujets atteints d'une *affection hépatique* aiguë ou chronique (hépatite ou cirrhose). Sur les 6 cas restants, on a noté 5 fois une hypertrophie hépatique. La recherche de la cause de cette fréquence du diabète stéroïde chez les hépatiques rejoint le problème des troubles du métabolisme hydrocarboné dans les maladies du foie, qui a donné lieu à des explications variées. Les diverses hypothèses envisagées ont été passées en revue.

5° MÉCANISME DU DIABÈTE STÉROÏDE

Les différents *mécanismes* pouvant rendre compte de l'apparition d'un diabète au cours de la corticothérapie ont été envisagés. Successivement, ont été discutés les rôles possibles :

- d'une diminution de réabsorption tubulaire du glucose ;
- d'une action directe des corticoïdes sur la cellule pancréatique ;
- d'une inactivation de l'insuline ;
- d'une action sur l'utilisation périphérique du glucose, indépendante de l'action de l'insuline.

Le fait essentiel nous paraît être *l'augmentation des pyruvates* dans le sang des sujets traités par les corticoïdes. Cette hyperpyruvicémie peut être la conséquence soit d'un bloc métabolique en aval de l'acide pyruvique (inhibition de la D.P.N.H.-oxydase), soit d'une hyperproduction d'acide pyruvique dépassant les capacités normales d'oxydation dans le cycle de Krebs. Cette hyperproduction serait elle-même le résultat d'une *néoglycogénèse accrue* aux dépens des protides et peut-être aussi des lipides.

6° En aucun cas, la crainte de la survenue d'un diabète stéroïde ne doit, à notre avis, contre-indiquer la corticothérapie, si celle-ci est jugée indispensable. Il est toujours possible, avec les moyens dont nous disposons actuellement, de juguler le diabète stéroïde d'origine thérapeutique, qui régressera toujours complètement à l'arrêt de la corticothérapie.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
AZERAD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTSZULER (W.), STEELE (R.), WALL (J.S.), BODO (R.C. DE). — Mechanism of the « anti-insulin » action of 11-17-oxycorticosteroids in hypophysectomised dogs. (*Am. J. Physiol.*, 1958, 192, 219 ; et in *Pathol. et Biol.*, mars 1960, 5-6, 591.)
2. AzÉRAD (E.) et LUBETZKI (J.). — Mécanisme d'action de l'insuline. (*Rein et Foie, Maladies de la Nutrition*, 1961, tome II, 39.)
3. BAIRD (I.M.) and MUNRO (D.S.). — Addison's disease with diabetes mellitus. (*Lancet*, may 1954, I, 962.)
4. BALFOUR (W.M.) and SPRAGUE (R.H.). — Association of diabetes mellitus and disorders of the anterior pituitary, thyroid and adrenal cortex. (*Am. J. of Med.*, novembre 1949, 7, 596.)
5. BAQUET (R.). — Les effets hyperglycémisants des dérivés cortisoniques. (*Presse Médicale*, 6 mai 1961, 22, 969.)
6. BASTENIE (P.). — Diabète et cortisone. (*Méd. et Hyg.*, 15 juillet 1957, 367, 327.)
7. BASTENIE (P.). — Cortico-surrénale et diabète humain. (Paris, Masson et Cie, édit., 1956.)
8. BERNARD (J.). — In Assises nationales sur le bilan de la corticothérapie. (*Ass. de Méd.*, décembre 1959, 6.)
9. BERNARD (R.), MAESTRAGGI (P.) et WILSON (J.). — Diabète aigu cortisonique au cours d'une pneumopathie grippale chez un rhumatisant. (*Pédiatrie*, 1957, 1, t. XII, 87.)
10. BERNIER (J.J.) et PAUPE (J.). — Métabolisme des glucides. (*Suppl. Conc. Méd.*, 25 février 1961, 8.)
11. BESSET (C.), JOUD (R.), BALAY (A.) et VACHON (A.). — Effets de la triamcinolone sur le métabolisme des glucides. (*Le Diabète*, décembre 1961, 8, 331.)

12. BOLAND (E.W.). — Clinical use of cortisone, hydrocortisone and corticotropin. (*J.A.M.A.*, 1952, 150, 1281.)
13. BONDY (P.K.), INGLE (D.J.) and MEEKS (R.C.). — Influence of adrenal cortical hormones upon the level of plasma amino-acids in eviscerate rats. (*Endocrinology*, 1954, 55, 354.)
14. BOOKMANN (J.J.), DRACHMAN (S.R.), SCHAEFER (L.E.) and ADLERSBERG (D.). — Steroid diabetes in man, the development of diabetes during treatment with cortisone and corticotropin. (*Diabetes*, March-April 1953, 2, 100.)
15. BRADY (R.O.), LUKENS (D.W.) and GURIN (S.). — Synthesis of radioactive fatty acids *in vitro* and its hormonal control. (*J. Biol. Chem.*, 1951, 193, 459.)
16. BRITTON (S.W.) and SILVETTE (H.). — Effects of cortico-adrenal extract on carbo-hydrate metabolism in normal animals. (*Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 693.)
17. BUSE (J.), GUNDERSEN (K.) and LUKENS (F.D.W.). — Steroid diabetes in the cat. (*Diabetes*, septembre-octobre 1957, 5-6, 428.)
18. COLOWICK (S.P.), CORI (G.T.) and SLEIN (M.W.). — The effect of adrenal cortex and anterior pituitary extracts and insulin on the hexokinase reaction. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 168, 583.)
19. CONN (J.W.), LOUIS (L.H.) and WHEELER (C.E.). — Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary A.C.T.H. Relation to uric acid metabolism. (*J. Lab. a Clin. Medicine*, June 1948, 33, 651.)
20. CORDIER (D.) et CORDIER (M.). — Influence des cortico-stéroïdes sur la phosphorylation du glycogène hépatique. (*J. Physiol.*, 1958, 50, 861.)
21. COSTE (F.), BONFILS (S.), DELBARRE (F.) et CIVATTE (J.). — Etude et essai d'interprétation de certains troubles du métabolisme glucidique observés au cours du traitement par la cortisone. (*Presse Médicale*, 24 novembre 1951, 75, 1565.)
22. CREUTZFELDT (W.). — Beziehungen zwischen leber und Zuckerkrankheit. (*II^e Congrès de la Fédération Internationale du Diabète*, Genève, Méd. et Hyg. éd., 1961, 1 vol., p. 50.)
23. DANOWSKI (T.S.), BALASH (W.R.) and CAMPBELL MOSES. — Adrenal steroids and glucose disposal, insulin action and hypophosphatemia. (*Diabetes*, 1962, vol. 11, 1, 31.)
24. DELTOUR (G.), WEINMANN (S.), BILSKI-PASQUIER (G.) et BERNARD (J.). — Etude du métabolisme et des propriétés biologiques de la cortisone, chez les leucosiques traités par des doses massives de cortisone. (*Sem. Hôp. Paris*, 30 mars 1955, 20, 1146.)

25. DERACHE (R.), TRÉMOLIÈRES (J.), GRIFFATON (G.) et LOWY (R.). — Effets de la cortisone et de la surrénalectomie sur les formes de stockage des glucides : glycogène, glucose-1-phosphate et réducteur libre. I. Etude sur le foie et le muscle du rat. (*Ann. d'Endocr.*, 1956, 6, 746.)
26. DUPUY (R.), VALLIN (J.), DESSERTENNE (F.) et GIRAUD (P.). — Glycosurie observée au cours du traitement par la delta-cortisone des hépatites et des cirrhoses. (*Arch. Mal. App. Dig.*, mars 1957, 3, 192.)
27. FAJANS (S.S.) and CONN (J.W.). — An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. (*Diabetes*, 1954, 3, 296.)
28. FAJANS (S.S.). — Some metabolic actions of corticosteroids. (*Metabolism*, novembre 1961, 11, 951.)
29. FORSHAM (P.H.) and THORN (G.W.). — Changes in inorganic serum phosphorus during intra-venous glucose tolerance tests, as an adjunct to the diagnosis of early diabetes mellitus. (*Proc. Am. Diab. Assoc.*, 1949, 9, 3.)
30. FROESCH (E.R.), WINEGRAD (A.I.), RENOLD (A.E.) and THORN (G.W.). — Mechanism of the glucosuria produced by the administration of steroids with gluco-corticoid activity. (*The J. of Clin. Invest.*, 1958, 4, 524.)
31. GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.), CHIMÈNES (H.) et THERVET (F.). — Maladie d'Addison et diabète sucré. (*Journées Ann. de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion éd., 1961, 25.)
32. GIRAUD (P.). — Contribution à l'étude des perturbations du métabolisme hydrocarboné par les stéroïdes. Les perturbations observées avec la delta-cortisone. (*Thèse*, Paris, 1956.)
33. GLENN (E.M.), BOWMAN (B.J.), BAYER (R.B.) and MEYER (C.E.). — Hydrocortisone and some of its effects on intermediary metabolism. (*Endocrinology*, 1961, 68, 3, 386.)
34. GODLEWSKI (G. et J.). — Synthèse des Assises départementales sur le bilan de la corticothérapie. (*Ass. de Méd.*, septembre 1959, 5, 256.)
35. GRANDMAISON, DESCHAMPS et GUÉGUEN. — Notre expérience du traitement des cirrhoses ascitiques alcooliques par la métacortandracine (10 observations). (*J. de Méd. de Lyon*, 20 mai 1957, 897, 457.)
36. GRILLIAT (J.P.), KOENIG (E.) et VAILLANT (G.). — Diabète survenant au cours des cirrhoses traitées par la delta-cortisone. (*Rev. Méd. de Nancy*, juillet 1959, 720.)
37. HARROP (G.A.) and BENEDICT (E.M.). — The role of phosphate and potassium in carbohydrate metabolism following insulin administration. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1922, 20, 430.)

38. HARTMAN (F.W.) and BOLLIGER (A.). — Curve of inorganic blood phosphate during the sugar tolerance test. Significance in diagnosis and prognosis. (*J.A.M.A.*, 1925, 85, 653.)
39. HAUSBERGER (F.X.) and RAMSAY (A.J.). — Steroid diabetes in guinea pigs. (*Endocrinology*, octobre 1953, 53, 423.)
40. HENNEMAN (D.H.) and BUNKER (J.P.). — The pattern of intermediary carbohydrate metabolism in Cushing's syndrome. (*Am. J. of Med.*, 1957, 23, 34.)
41. HENNEMAN (D.H.) and HENNEMAN. — Depression of serum and urinary citric acid levels by 17-hydroxycorticosteroids. (*J. Clin. Endocrin.*, 1958, 18, 1093.)
42. HOUSSAY (B.A.). — Physiologie : métabolisme des glucides, p. 581.
43. INGLE (D.J.). — Some further studies on the relationships of adrenal cortical hormones to experimental diabetes. (*Diabetes*, septembre-octobre 1952, 1, 345.)
44. INGLE (D.J.). — The production of glucosuria in the normal rats by means of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. (*Endocrinology*, octobre 1941, 29, 649.)
45. JAKOBSON (Th.). — Clinical studies on adrenocortical function in diabetes mellitus. (*Acta Endocrinologica*, 1958, suppl. 41.)
46. JEANRENAUD (B.) and RENOLD (A.E.). — Studies on rat adipose tissue *in vitro* « effects of adrenal cortical hormones ». (*J. of Biol. Chem.*, August 1960, vol. 235, 8, 2217.)
47. KERPPOLA (W.). — Accumulation of pyruvic acid in the blood during treatment with cortisone or A.C.T.H. and in Cushing's syndrome. (*Acta Med. Scand.*, May 1953, vol. 145, V, 357.)
48. KINSELL (L.W.), MARGEN (S.), MICHAELS (G.D.) and PARTRIDGE (J.). — Hormonal regulation of fat metabolism. Effects of A.C.T.H. and of certain steroid hormones upon fasting induced hyperketonemia. (In *Proc. of the 2nd Clin. A.C.T.H. Conference*, 1951, vol. 1, 308.)
49. KNICK (B.), TILLING (W.) et HITZELBERGER (W.). — La diabétogénie et la tolérance métabolique de divers dérivés des corticostéroïdes. (*Méd. et Hyg.*, 14 février 1962, 536, 108.)
50. LAMBERT (P.P.), TAGNON (R.), CORVILAIN (J.), HEINZELIN (DE), BRAUCOURT (DE) et BRUNEEL (M.). — Hormone corticotrope hypophysaire et seuils d'excrétion du glucose. (*Acta Clin. Belg.*, 1951, 6, 107.)
51. LANG (St.), GOLDSTEIN (M.S.) and LEVINE (R.). — *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 447.
52. LAZARUS (S.S.) and BENCOSME (J.A.). — Alterations of pancreas during cortisone diabetes in rabbits. (*Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med.*, May 1955, vol. 89, 1, 114.)

53. LONG (C.N.H.), KATZIN (B.) and FRY (E.G.). — Adenal cortex and carbo-
hydrate metabolism. (*Endocrinology*, février 1940, 26, 309.)
54. LUBETZKI (J.), GHATA (J.) et AZÉRAD (E.). — L'excrétion urinaire des cortico-
stéroïdes dans l'acidose diabétique. (*Sem. des Hôp., Pathol. Biol.*, octobre
1958, 19-20, 1523.)
55. MIROUZE (P.). — Le diabète stéroïdien. (*Sem. des Hôp.*, 22 novembre 1951,
86, 3430.)
56. MOOR (P. DE), VANDENBROUCKE (J.), HINNEKENS (M.) et VERBEKE (S.). —
Rôle du foie dans l'inactivation des hormones cortico-surrénales. (In *Les
Echos de la Médecine*, 15 avril 1962, 33, 8, 5.)
57. NEUMAN (M.). — La cortisone et ses dérivés. (*Méd. et Hyg.*, 3 octobre 1962,
564, 746.)
58. NOALL (M.W.), RIGGS (T.R.), WALKER (L.M.) and CHRISTENSEN (H.N.). —
Endocrine control of amino-acids transfer. (*Science*, 1957, 126, 1002.)
59. PERSKY (M.), LINSK (J.), ISAACS (M.), JENKINS (J.P.), ROSENBLUTH (M.) and
KUPPERMAN (H.S.). — Acute effects of intravenous hydrocortisone on
glucose and insulin tolerance tests and levels of serum and urinary inorga-
nic phosphorus. (*The J. of Clin. Endocr. a. Metabol.*, octobre 1955, vol. 15,
10, 1247.)
60. PIOTTI (L.E.) et FERRARI (E.). — L'évaluation de la fonction gluco-cortico-
surrénalienne dans le diabète sucré. (*Gazette Médicale de Francs*, 10 mars
1961.)
61. PLOTZ (C.M.). — The natural history of Cushing's syndrome. (*Am. J. of
Med.*, novembre 1952, 8, 597.)
62. RAWSON (R.W.). — Discussion in *Proc. of the 2nd Clin. A.C.T.H. Confer.*,
1951, vol. 1, p. 331.
63. RENOLD (A.E.) and HASTINGS (A.B.). — Modifications du métabolisme des
hydrates de carbone dans le foie d'animaux diabétiques et dans le foie
d'animaux traités à la cortisone. (*Acta Endocrinologica*, 1953, 14, 47.)
64. RINGLER (I.), MANER (S.) and HEYDER (E.). — Structure activity relationships
of adrenocorticoids. (*Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med.*, 1961,
107, 451.)
65. ROSEN (F.), ROBERTS (N.R.), BUDNICK (L.E.) and NICHOL (C.A.). — Cortico-
steroids and transaminase activity. The specificity of the glutamic-pyruvic-
transaminase response. (*Endocrinology*, 1959, 65, 256.)
66. SCHUBERT (G.E.) et SCHULTE (H.D.). — Clinique du diabète stéroïde. (*Dtsch.
Med. Wschr.*, 1963, 88, 23, 1174; in *Panorama de médecine allemande,
Conc. Méd.*, 1963, 52, 7226.)

67. SEGALOFF (A.) and MANY (A.S.). — The effect of A.C.T.H. on glucose and ketone production in phloridzined rats. (*Proc. of the 2nd Clin. A.C.T.H. Confer.*, 1951, vol. 1, 301.)
68. SÈZE (S. DE) et DEBEYRE (N.). — La corticothérapie prolongée dans les rhumatismes (416 malades sur dix ans). (*Revue du Rhumat.*, décembre 1960, 570.)
69. SPRAGUE (R.G.). — Steroid diabetes and alcalosis associated with Cushing's syndrome. Report of case-isolation of 17-OH-corticosterone from urine and metabolic studies. (*J. Clin. Endocrin.*, March 1950, 10, 289.)
70. SPRAGUE (R.G.), POWER (M.H.), MASON (H.L.), ALBERT (A.), MATHIESON (D.R.), HENCH (P.S.), KENDALL (E.C.), SLOCUMB (C.H.) and POLLEY (H.F.). — Observations of the physiologic effects of cortisone and A.C.T.H. in man. (*Arch. of Int. Med.*, February 1950, vol. 85, 2, 199.)
71. STADIE (W.C.). — Combination of insulin with tissues. (*Am. J. of New York Acad. Sc.*, 1951, 54, 671.)
72. THIODET (J.), FOURRIER (A.), MASSONAT (J.), ARROYO (E.) et ASSAN (R.). — Leucose aiguë, corticothérapie massive et diabète acidotique. (*Algérie Médicale*, mars 1959, 292.)
73. THORN (G.W.), RENOLD (A.E.) and CAHILL (G.F.). — The adrenal and diabetes — some interactions and interrelations. (*Diabetes*, septembre-octobre 1959, vol. 8, 5, 337.)
74. TRAISSAC (F.J.) et PORTALIER. — Cirrhose traitée par la delta-cortisone-diabète cortisonique sévère. (*Arch. Mal. App. Dig.*, avril 1958, 47, 4, 397.)
75. TRÉMOLIÈRES (J.) et DERACHE (R.). — Métabolisme des glucides. (*E.M.C.*, « Mal. de la Nutrition », t. II.)
76. TRÉMOLIÈRES (J.) et LOWY (R.). — Métabolisme intermédiaire. (*E.M.C.*, Mal. de la Nutrition », t. II.)
77. TURIAF (J.). — Manifestations et prophylaxie des accidents provoqués par la corticothérapie au long cours. (*Rev. du Praticien*, 11 novembre 1960, t. X, 29, 3145.)
78. TURIAF (J.), BASSET (G.), GEORGES (R.), JEANJEAN (Y.) et BATTESTI (J.P.). — Cortisonothérapie au long cours dans l'asthme à dyspnée continue. (*B.M. Soc. Méd. Hôp.*, 11 janvier 1963, 10; in *Instant. Médic.*, mai 1963, 5, 216.)
79. VACHON (A.), AIMARD (G.) et TAINE (B.). — Les perturbations du métabolisme hydrocarboné chez les cirrhotiques traités par la delta-cortisone. (*Rev. Lyon. de Méd.*, 30 avril 1959, 331.)
80. VACHON (A.) et AIMARD (G.). — Diabète et para-diabète au cours des hépatites chroniques. (*Rev. Lyon. de Méd.*, 30 avril 1959.)

81. WEBER (G.), ALLARD (C.), LAMIRANDE (G. DE) et CANTERO (A.). — Liver glucose-6-phosphatase activity and intra-cellular distribution after cortisone administration. (*Endocrinology*, 1956, 58, 40.)
 82. YELDING (K.L.), TOMKINS (G.M.) and MUNDAY (J.S.). — The mechanism of the steroid inhibition of pyruvate oxydation. (*Proc. Nat. Acad. Sci.*, Washington, 1959, 45, 1730 ; in *The J. of Clin. Invest.*, June 1960, vol. 39, 6, 1041.)
 83. ZIMMERMAN (H.J.), PARRISH (A.E.) and ALPERT (L.K.). — Insignificant loss of insulin sensitivity in patients receiving A.C.T.H. (*The Am. J. of Med.*, 1953, 14, 535.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
<i>Chapitre I. — RELATIONS ENTRE CORTICO-SURRENALE ET GLYCO-REGULATION. (GÉNÉRALITÉS)</i>	11
— <i>Hypocorticisme et glycorégulation</i>	13
— <i>Hypercorticisme et glycorégulation</i>	14
— <i>Relations entre cortico-surrénale et diabète sucré</i>	19
<i>Chapitre II. — EXPOSE DE NOS OBSERVATIONS</i>	25
<i>Chapitre III. — DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS</i>	55
— <i>Circonstances de découverte</i>	57
— <i>Troubles observés</i>	58
— <i>Sensibilité au traitement</i>	62
— <i>Evolution du diabète</i>	66
— <i>Etiologie du diabète stéroïde</i>	69
— <i>Facteurs favorisants</i>	76
— <i>Rôle de l'affection ayant motivé la corticothérapie</i>	79
— <i>Causes de la fréquence du diabète stéroïde chez les hépatiques</i>	83
— <i>Fréquence générale du diabète stéroïde</i>	86
<i>Chapitre IV. — EFFETS DES GLUCO-CORTICOIDES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE. (TENTATIVES D'EXPLICATION DU DIABÈTE STÉROÏDE)</i>	89
— <i>Rappel physiologique du métabolisme glucidique</i>	91
— <i>Action des gluco-corticoïdes sur l'excrétion rénale du glucose</i>	94
— <i>Action des gluco-corticoïdes sur le pancréas</i>	98
— <i>Effet anti-insuline des hormones gluco-corticoïdes</i>	100
— <i>Effets des gluco-corticoïdes sur l'utilisation périphérique du glucose</i>	102
— <i>Effets des gluco-corticoïdes sur le métabolisme glucidique et la néo-glucogénèse</i>	105
— <i>Conclusions</i>	112
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	119

